
ANNALES

DE

L'INSTITUT PASTEUR

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA TUBERCULOSE INTESTINALE CHEZ L'HOMME,

Par le Dr N. TCHISTOVITCH, de Saint-Pétersbourg.

(Travail du laboratoire d'anatomie pathologique de M. le professeur Cornil.)

Nous n'avons en vue, dans ce travail, que les lésions tuberculeuses de l'intestin, et nous laisserons de côté les troubles pathologiques non spécifiques de cet organe.

La découverte du bacille de la tuberculose par Koch a naturellement provoqué des travaux nouveaux sur la tuberculose intestinale. Koch (1) lui-même constate, dans son célèbre Mémoire, la présence des bacilles tuberculeux dans les granulations intestinales, et dit que le nombre de bacilles est surtout considérable dans les granulations fraîches, de date récente.

MM. Cornil et Babès (2) ont examiné, quelque temps après l'apparition du premier travail de Koch, la topographie des bacilles dans les parois de l'intestin. Ils ont trouvé une grande quantité de bacilles dans les parties superficielles et dans le tissu réticulé de la muqueuse épaissie, dans celui de la couche sous-muqueuse, et dans les foyers tuberculeux situés autour des vaisseaux. Ils ont également vu des bacilles dans les tubercules qui étaient disposés entre les faisceaux musculaires.

L'année suivante, en 1884, Wesener (3) a publié ses recher-

ches sur la distribution des bacilles dans les organes des tuberculeux. Il a notamment trouvé une très grande quantité de bacilles dans les bords des ulcérations tuberculeuses de l'intestin, et a attiré l'attention sur ce fait que les bacilles se trouvent surtout nombreux dans les tissus accessibles à l'air (cavernes pulmonaires, ulcérations intestinales). Mais, d'après Wesener lui-même, cette règle souffre beaucoup d'exceptions, et l'auteur dit avoir rencontré une grande masse de bacilles dans le foie, les ganglions mésentériques, les capsules surrénales.

Nous trouvons ensuite dans le mémoire de Baumgarten (4), consacré principalement à l'étude de la tuberculose expérimentale, une description détaillée du développement de la tuberculose intestinale. Baumgarten a surtout étudié les tubercules de l'intestin qui surviennent chez les animaux soumis à l'ingestion des cultures de bacilles tuberculeux. D'après cet auteur, les tubercules commencent toujours à se développer dans les follicules clos de l'intestin, et ce n'est qu'ensuite qu'ils envahissent les tissus environnants. Sous l'influence de la pénétration des bacilles dans le tissu normal, commence une prolifération des cellules fixes du tissu conjonctif, aussi bien que de celles de la couche épithéliale. La prolifération des noyaux de ces cellules donne ensuite naissance aux cellules épithélioïdes et géantes. Les bacilles qui se sont multipliés dans le tissu de l'organe affecté irritent non seulement les éléments cellulaires, mais ils agissent en même temps sur les vaisseaux du parenchyme infecté, et provoquent de cette façon une immigration inflammatoire de leucocytes qui entourent le tubercule, le pénètrent et le transforment, d'épithélioïde qu'il était, en tubercule à petites cellules, tubercule lymphoïde. Ce tableau peut, du reste, varier, le développement du processus tuberculeux étant en relation avec le degré de virulence des cultures. Baumgarten a même établi pour ces différences une sorte de loi qu'il a formulée de la façon suivante : la formation des cellules géantes est en rapport inverse avec le nombre et l'intensité du développement des bacilles tuberculeux, tandis que le nombre des éléments lymphoïdes est en relation directe avec le nombre et l'énergie vitale de ces bacilles.

Presque en même temps que le mémoire de Baumgarten, ont paru le travail expérimental de Wesener (5) et la dissertation inaugurale de Höning (6).

Wesener n'est pas complètement d'accord avec Baumgarten. A côté des tubercules à cellules épithélioïdes, Wesener admet la présence des tubercules lymphoïdes se formant par l'agglomération des éléments lymphatiques et se transformant consécutivement en tubercules épithélioïdes.

Höning prend pour point de départ de son travail les idées de Köster (7) et de Gottsacker (8), à savoir que l'affection primitive de l'intestin présente un caractère purement inflammatoire, et que c'est sur ce terrain ainsi modifié que les tubercules se développent consécutivement. Pour vérifier cette hypothèse, Höning a examiné, au point de vue de la présence des bacilles, six intestins présentant des ulcérations tuberculeuses, et est arrivé à la conclusion que, dans les affections tuberculeuses chroniques de l'intestin, les bacilles n'apparaissent qu'après la formation des ulcérations, en petit nombre à leur début, et seulement à leur surface. Mais plus l'ulcération est ancienne, plus nombreux deviennent les bacilles et plus profondément ils pénètrent dans l'intérieur des tissus. Dans les follicules clos, Höning n'a jamais trouvé de bacilles.

Dans la thèse de Girode (9) sur les affections de l'intestin chez les tuberculeux, nous trouvons une description histologique des modifications de différents tissus de l'intestin atteint de tuberculose. L'auteur a trouvé des bacilles en grande quantité principalement dans les parties ayant subi la transformation caséeuse. Dans la partie de son travail consacrée à l'anatomie pathologique, Girode s'occupe exclusivement des lésions intestinales ayant débuté à la surface interne de l'intestin, et ne s'arrête pas à celles dont le point de départ a été la surface péritonéale de l'organe.

Enfin, tout dernièrement, Dobroklonsky (10), dans un travail fait au laboratoire de M. Cornil, a démontré, en expérimentant sur des cobayes, que les bacilles tuberculeux peuvent infecter un intestin normal, lors même que sa couche épithéliale reste intacte.

Cette revue rapide des nouveaux travaux sur la tuberculose intestinale nous montre déjà que cette question est loin d'être épuisée, et que les conclusions des différents auteurs ne concordent pas toujours entre elles.

J'ai donc accepté avec reconnaissance la proposition de

M. le professeur Cornil de reprendre l'étude de la tuberculose intestinale pour essayer de combler, autant que possible, les lacunes qui existent dans cette question. Quelques-uns des résultats que j'ai obtenus vont faire le sujet de cet article. Dix intestins atteints de tuberculose, provenant d'autopsies faites par M. le professeur Cornil, m'ont servi pour faire cette recherche.

Voici l'énumération de ces cas.

I. Jeune fille de 18 ans. Lésions tuberculeuses très avancées des deux poumons, avec cavernes aux deux sommets. Ulcérations tuberculeuses de la partie inférieure de l'iléon, surtout nombreuses dans le cœcum. Tuberculose de l'utérus et des trompes.

II. Homme de 40 ans. Infiltration tuberculeuse en foyers, et formation de cavernes dans les deux poumons. Adhérence totale des plèvres. Ulcérations tuberculeuses tout le long de l'intestin, surtout marquées au niveau des plaques de Peyer. Ulcérations très étendues dans le cœcum. Groupes de tubercules correspondant aux ulcérations plus profondes de la surface péritonéale de l'intestin. Lésions très prononcées des ganglions mésentériques.

III. Homme de 53 ans. Grande caverne au sommet droit, entourée de masses tuberculeuses; caverne plus petite à la partie inférieure du lobe supérieur du poumon gauche. Ulcérations tuberculeuses du larynx. Ulcérations dans les parties inférieures de l'iléon et dans le gros intestin. Dans le rectum, grandes ulcérations confluentes. Par places, éruption des tubercules à la face péritonéale de l'intestin.

IV. Jeune femme. Infiltration de la partie supérieure des deux poumons; caverne au sommet droit. Ulcérations profondes et transversales déjà à partir du jejunum, surtout marquées à la partie inférieure de l'iléon. Ulcérations serpiginieuses de dimensions considérables dans le gros intestin. A la surface péritonéale, des foyers de tubercules correspondant aux ulcérations profondes.

V. Homme de 54 ans. Tuberculose des deux plèvres; caverne au sommet gauche entourée d'un tissu d'induration. Induration du sommet droit. Péritonite tuberculeuse; une masse énorme de tubercules miliaires sur toute la surface péritonéale de l'intestin, dans le mésentère et le péritoine pariétal. Adhérences étendues des anses intestinales. La muqueuse de l'intestin ne contient pas de tubercules. Epididymite tuberculeuse.

VI. Homme de 55 ans. Tuberculose pulmonaire de deux cotés avec formation de cavernes. Péritonite tuberculeuse avec éruption de tubercules miliaires sur toute la surface péritonéale de l'intestin. Ulcérations des plaques de Peyer et dans le cœcum.

VII. Femme de 30 ans. Cavernes et infiltration tuberculeuse dans les deux poumons. Petit nombre d'ulcérations dans la partie inférieure de l'iléon et dans le cœcum. Quelques dépôts de tubercules miliaires à la surface péritonéale de l'intestin, aux endroits qui correspondent aux ulcérations.

VIII. Homme d'un âge avancé. Adhérences des plèvres sans tubercules visibles. Poumons normaux. Éruption de tubercules sur toute la surface du péritoine, avec épaissement notable du feuillet viscéral qui entoure l'intestin; les tubercules sont, en grande partie, en état de dégénérescence caséuse. Toute la muqueuse intestinale est infiltrée de sang et l'intestin en est également rempli. Pas de tubercules sur la muqueuse de l'intestin.

IX. Homme de 31 ans. Pleurésie tuberculeuse. Les poumons sont œdémateux; par places, état atelectasique, mais pas de tubercules. Éruption intense de tubercules et masses caséuses considérables dans le péritoine. Adhérences étendues entre les anses intestinales, avec dépôts fibrineux et une grande quantité de tubercules caséux dans le péritoine viscéral. La muqueuse de l'intestin est atteinte d'un processus catarrhal simple.

X. Homme adulte. Granulations tuberculeuses très nombreuses dans le poumon gauche; en moindre quantité dans le poumon droit. grande caverne au sommet du poumon gauche qui présente des adhérences nombreuses. Toute la surface du péritoine, aussi bien que la couche péritonéale de l'intestin, est parsemée de tubercules miliaires entourés de zones ecchymotiques ardoisées. Adhérences notables entre les anses intestinales. Hypertrophie des follicules et petites ulcérations superficielles à la partie inférieure de l'iléon.

Le durcissement des préparations pour l'examen microscopique a été obtenu, soit par l'action directe de l'alcool, soit par l'immersion préalable dans le liquide de Müller. La coloration des coupes se faisait d'après la méthode de Ziehl-Neelsen. Quelquefois, pour obtenir avec plus de netteté les relations entre les bacilles tuberculeux et les tissus, je combinais la coloration secondaire par le bleu de méthylène avec la coloration par l'éosine.

D'après la localisation des lésions tuberculeuses, les cas que j'ai examinés peuvent être divisés en 3 groupes. Cinq fois (I, II, III, IV, VII), nous avons des ulcérations tuberculeuses qui occupaient principalement la muqueuse et la couche sous-muqueuse, s'étendant souvent en même temps sur les couches

musculaire et sous-séreuse, le processus tuberculeux restant toujours plus marqué au niveau des couches muqueuse et sous-muqueuse. Trois fois (V, VIII, IX), au contraire, l'éruption tuberculeuse occupait exclusivement la couche sous-séreuse. Deux fois (VI, X), enfin, nous avons trouvé une combinaison des deux variétés précédentes : d'un côté des ulcérations tuberculeuses de la muqueuse pénétrant plus ou moins profondément dans la couche sous-muqueuse, de l'autre une éruption de tubercules miliaires dans la couche sous-séreuse tout le long de l'intestin.

Examinons d'abord le premier groupe. Dans les cas qui appartiennent à cette catégorie, nous avons eu des ulcérations tuberculeuses disséminées le long de l'iléon et dans le cœcum ; une fois déjà à partir du jejunum, une autre fois surtout dans le gros intestin, le rectum compris. Dans l'iléon, ces ulcérations correspondaient habituellement aux plaques de Peyer ; dans le cœcum et dans les premières portions du colon ascendant, elles étaient parfois disséminées, en rapport avec les follicules solitaires, mais parfois elles se fusionnaient en formant de vastes surfaces ulcérées. Sur la surface péritonéale de l'intestin, on trouvait parfois des groupes limités de tubercules miliaires ; ces groupes correspondaient aux ulcérations de la muqueuse les plus profondes. L'aspect macroscopique des ulcérations tuberculeuses a été décrit tant de fois que je crois inutile d'entrer dans des détails, et je passe directement à l'étude microscopique de ces lésions.

Sur les différentes portions du même intestin, on a pu observer tous les stades de développement du processus tuberculeux, en commençant par la formation d'une petite granulation tuberculeuse et allant jusqu'à l'ulcération profonde. Ainsi dans les parties avoisinantes et dans les bords de l'ulcération, ainsi que dans la profondeur de la couche sous-muqueuse, on trouvait des tubercules jeunes à différents stades de leur développement. Le processus commençait toujours dans la couche muqueuse ou dans la couche adénoïde sous-muqueuse. J'ai figuré, comme un exemple de stade le plus précoce, le début du développement d'un tubercule dans une villosité intestinale (fig. 1, pl. III). Sur cette figure on voit une masse de bacilles situés dans le tissu adénoïde de la villosité, les uns libres, les autres contenus dans l'intérieur des cellules qui se trouvent dans les espaces du tissu réti-

culé. Les cellules épithélioïdes et les cellules géantes n'ont pas encore eu le temps de se former. Les tubercules plus avancés se présentaient sous le microscope, à un faible grossissement (coloration d'après la méthode de Ziehl-Neelsen avec de l'éosine), avec une partie centrale colorée en rose, et un anneau périphérique en bleu. Avec un fort grossissement (Zeiss $\frac{1}{12}$, immers. homog. Oc. 3), on voyait que la partie centrale de ces tubercules était composée de tissu réticulé coloré en rose par l'éosine, et contenant des cellules épithélioïdes et quelquefois des cellules géantes. A la périphérie on retrouvait l'anneau d'infiltration par des cellules lymphoïdes à noyaux colorés en bleu intense. Les bacilles tuberculeux se trouvaient dans la partie centrale du tubercule, tantôt contenus à l'intérieur des cellules géantes, épithélioïdes et migratrices, tantôt libres dans les espaces du tissu réticulé. Dans la zone d'éléments lymphoïdes, les bacilles étaient en petit nombre ou bien totalement absents. Cette disposition n'existait que dans les tubercules jeunes. Quant au tissu qui entourait les ulcérations, il était totalement infiltré d'éléments lymphoïdes, de corpuscules de pus et d'une masse de bacilles situés entre ces éléments. La quantité de bacilles qu'on trouvait à différentes profondeurs de la paroi intestinale infiltrée de tubercules, n'était pas partout la même: la plus grande quantité de bacilles se trouvait dans les bords et au fond de l'ulcération (Wesener, Höning), mais plus on allait en profondeur, plus leur nombre diminuait. Dans les tubercules situés au-dessous de l'ulcération, dans les parties profondes de la couche sous-muqueuse, le nombre des bacilles était ordinairement beaucoup plus petit; dans les tubercules intermusculaires, ils devenaient encore moins nombreux; enfin dans les tubercules sous-séreux qui se rencontraient aux endroits correspondants à des ulcérations très profondes, là où le processus tuberculeux s'était frayé un chemin à travers la couche musculaire, les bacilles étaient en très petite quantité et quelquefois on n'en trouvait qu'un ou deux. Cette diminution du nombre des bacilles, qui se fait de la surface vers la profondeur, dépend probablement de l'ancienneté du processus et des obstacles que rencontrent les bacilles, quand il s'agit de traverser toute l'épaisseur de la couche musculaire. Aussi, dans les couches profondes, les bacilles pénètrent-ils relativement tard, en petit nombre et sans avoir le temps de s'y mul-

tiplier d'une façon notable, les couches muqueuse et sous-muqueuse étant déjà dans un état de destruction avancée et très riches en bacilles. Mais l'obstacle le plus grand à la pénétration des bacilles dans la profondeur est constitué par la couche musculaire, qui dans ce cas joue le rôle d'un filtre naturel bien qu'assez imparfait : tandis que la couche sous-muqueuse pullule de bacilles, on ne rencontre dans la couche sous-séreuse que des individus isolés. Grâce à cette action de la couche musculaire, le développement des tubercules dans la couche sous-séreuse est en retard sur celui des autres couches situées de l'autre côté de la couche musculaire.

Ce phénomène était encore plus prononcé dans les cas du deuxième groupe, auxquels nous allons passer à présent. Dans ce groupe, nous avons placé les cas dans lesquels existaient une péritonite tuberculeuse et des lésions tuberculeuses de l'intestin ayant débuté par la face péritonéale. Empis (11) a attiré l'attention sur ce fait que, dans la granulie, les membranes séreuses sont seules atteintes, tandis que les muqueuses restent épargnées par le processus. Du reste, on n'a pas encore pu saisir jusqu'à présent les raisons d'après lesquelles, dans la tuberculose miliaire, l'éruption des tubercules se fait primitivement sur les séreuses et n'attaque pas les muqueuses. Nous avons observé des cas où il existait une formation récente de tubercules miliaires dans le péritoine viscéral de l'intestin, et nous en avons vu d'autres où le processus était arrivé à l'état chronique, les tubercules ayant déjà commencé à se caséifier. Dans tous ces cas, dans les uns comme dans les autres, les tubercules étaient exclusivement localisés au tissu sous-séreux. Dans les cas chroniques, l'infiltration tuberculeuse avait déjà atteint la couche musculaire externe à fibres longitudinales, tandis que la couche musculaire interne à fibres circulaires n'était presque pas modifiée, et que la couche sous-muqueuse était tout à fait intacte, normale. La muqueuse ne présentait alors qu'un état catarrhal, mais elle ne contenait pas de tubercules, ni de bacilles. Ici encore la couche musculaire paraissait former un obstacle à la progression des bacilles, et séparait nettement la couche atteinte par le processus tuberculeux de celles qui étaient encore relativement

saines¹ (fig. 3). Il est évident que la limitation de la tuberculose miliaire à la seule couche sous-séreuse ne peut être expliquée, parla mort qui serait arrivée avant que le processus ait pu se propager et atteindre la sous-muqueuse : nous avons eu des cas chroniques où les tubercules étaient à l'état de dégénérescence caséuse, et pourtant ils n'ont pas pu dépasser la couche musculaire.

Dans ce deuxième groupe, contenant les cas de lésions tuberculeuses de la couche sous-séreuse, les bacilles étaient en très petite quantité : je n'en trouvais quelquefois qu'un ou deux dans un tubercule, quelquefois je n'en découvrais pas du tout, et cette pauvreté en bacilles était aussi marquée dans les tubercules jeunes que dans les tubercules caséifiés. Je crois que c'est par cette pauvreté en bacilles des tubercules sous-séreux qu'on peut expliquer ce fait paradoxal, que l'obstacle opposé par la couche musculaire est suffisant pour limiter les lésions exclusivement à la couche sous-séreuse, tandis que dans les cas d'ulcérations tuberculeuses de la muqueuse et de la sous-muqueuse, où il existe une véritable pullulation des bacilles, cet obstacle n'est plus suffisant. Dans ce dernier cas, les bacilles pénètrent, bien qu'en petit nombre, en suivant la voie lymphatique, dans la couche sous-séreuse et y provoquent la formation de groupes de tubercules qui correspondent strictement aux localisations de l'ulcération de la muqueuse. En voyant à la surface séreuse des groupes limités de tubercules, on peut dire d'avance que la muqueuse présente une ulcération à leur niveau.

Nous avons encore eu 2 cas mixtes (VI et X) où, simultanément avec le développement du processus tuberculeux, ayant

1. Un cas (VIII) de ce groupe présentait une particularité assez intéressante. A l'autopsie, on a trouvé l'intestin rempli d'une masse sanguinolente qui se composait de matières fécales mêlées à du sang. La muqueuse tout le long de l'intestin était de couleur marc de café et infiltrée de sang. A l'examen microscopique, nous avons trouvé les villosités privées de leur couche épithéliale, en partie détruites, en partie nécrosées, se colorant mal avec le carmin. Par places la muqueuse était fortement infiltrée d'éléments lymphatiques. La sous-séreuse était considérablement épaissie et farcie de foyers caséux entourés d'une masse considérable d'éléments lymphoïdes. Les bacilles étaient fort peu nombreux et se trouvaient dans les masses caséuses. La couche musculaire externe était déjà par places traversée par l'infiltration de cellules; quant à la partie interne à fibres circulaires et à la sous-muqueuse, elles ne présentaient aucune modification de nature tuberculeuse. La figure qui accompagne le texte se rapporte à ce cas.

débuté par la muqueuse, existait une tuberculose miliaire de la sous-séreuse. La façon seule dont étaient distribués les tubercules dans la couche sous-séreuse indiquait suffisamment que leur formation était indépendante de la lésion de la couche muqueuse. Ici on ne retrouvait plus cette relation entre les ulcérations de la muqueuse et la localisation des tubercules de la sous-séreuse : ces derniers étaient disséminés sur toute la surface péritonéale de l'intestin ainsi que sur tout le péritoine. Dans ces deux faits, la couche musculaire séparait nettement les deux processus. En dedans de la couche musculaire, on pouvait voir des ulcérations de profondeur différente entourées d'un tissu infiltré de tubercules. Ces ulcérations étaient, dans l'observ. VI, très riches en bacilles, dans l'autre (X), elles en contenaient un très petit nombre, et dans ce dernier cas l'ulcération était très superficielle. En dehors de la couche musculaire, nous avons trouvé, dans le premier cas, des tubercules jeunes à cellules géantes avec un petit nombre de bacilles; dans le second cas, des tubercules anciens ayant subi la transformation fibreuse. Il est évident que dans ces deux cas nous avons eu affaire à une infection double de l'intestin. Les malades qui présentaient des lésions avancées du poumon avalaient constamment les crachats riches en bacilles, et ont infecté de cette façon leur intestin; d'autre côté, il y a eu probablement pénétration des bacilles dans les vaisseaux pulmonaires, ce qui a donné lieu à une généralisation du processus et, par conséquent, à une péritonite tuberculeuse avec formation de tubercules dans la couche sous-séreuse de l'intestin.

Nous allons nous arrêter maintenant aux quelques particularités qu'on observe dans la formation des tubercules de l'intestin.

Une série de recherches a démontré que l'introduction des bacilles tuberculeux dans l'intestin d'un animal normal, provoque le développement des tubercules dans les couches muqueuse et sous-muqueuse de l'intestin. Ceci démontre déjà d'une façon décisive que les idées de Köster et de Gottsacker, à savoir que le développement des tubercules exige un terrain préalablement atteint d'inflammation, étaient peu fondées. Si Höning a obtenu des résultats négatifs en examinant les follicules des intestins tuberculeux, la raison en est peut-être qu'il a pris des

follicules simplement hypertrophiés pour des follicules tuberculeux.

Dobroklonsky a vu le stade initial du développement des tubercules, et a rencontré des bacilles siégeant encore dans la couche épithéliale chez les cobayes infectés. Comment les bacilles passent-ils à travers cette couche? Il m'est très fréquemment arrivé de voir des leucocytes ayant pénétré entre les cellules épithéliales de la couche épithéliale des villosités et des glandes de Liberkuhn, et il était tout naturel de penser que les leucocytes doivent jouer un rôle important dans le transport des bacilles. Dans le cas que nous avons décrit plus haut, où nous avons vu le début du développement des bacilles dans une villosité, et dans la couche épithéliale (cette dernière s'est détachée pendant la préparation de la coupe et a été figurée à part : voy. fig. 2), on a pu voir plusieurs bacilles, dont quelques-uns étaient manifestement situés dans l'intérieur des leucocytes, qui ont pénétré entre les cellules épithéliales. Ces leucocytes siégeaient quelquefois dans des vacuoles qui s'étaient formées au milieu des cellules épithéliales ou entre elles, peut-être par suite de la contraction du protoplasma sous l'action de l'alcool. Il est évident que la présence dans la couche épithéliale de leucocytes contenant des bacilles ne démontre pas encore que les leucocytes transportent les bacilles dans l'intérieur des tissus de l'intestin. Bien au contraire, il est même possible que dans notre cas les leucocytes transportaient les bacilles de la profondeur à la surface de la muqueuse. Mais, quoi qu'il en soit, ce mode de pénétration des bacilles est le plus vraisemblable.

Quant aux autres bacilles qu'on voyait dans la couche épithéliale, la coloration de la coupe ayant été imparfaite, nous n'avons pu préciser s'ils étaient contenus dans les leucocytes, s'ils étaient libres entre les cellules épithéliales, ou enfin dans ces cellules elles-mêmes. Dobroklonsky s'est prononcé pour la présence des bacilles dans l'intérieur des cellules épithéliales elles-mêmes, mais personnellement nous n'avons pas pu le constater une seule fois.

Très fréquemment, il m'est arrivé de voir les cellules épithéliales des glandes détachées les unes des autres, se trouver dans un tissu rempli de bacilles, mais pas une seule fois je n'ai pu constater la présence de bacilles dans leur intérieur. Un

autre fait que je n'ai pas vu non plus, c'est la participation de ces cellules à la formation des cellules épithélioïdes et des cellules géantes du tubercule (Baumgarten). Les modifications de l'épithélium glandulaire, en cas de développement des tubercules dans la couche glandulaire, m'ont paru tout à fait secondaires, passives. Ordinairement on observe deux espèces de modifications dans les glandes. En premier lieu, une grande quantité de cellules épithéliales se transforment en cellules caliciformes, comme cela a lieu dans tout catarrhe de n'importe quelle nature. Ce qu'on observe en second lieu, c'est la destruction des liens réciproques qui unissent les cellules entre elles : à la période initiale, les extrémités périphériques (les bases) des cellules s'écartent; ensuite les cellules se détachent complètement les unes des autres, et on ne trouve plus de disposition régulière; les cellules forment des amas dans le tissu environnant. La forme de ces cellules est plus ou moins modifiée, mais les noyaux continuent à être bien visibles, et les cellules conservent leur propriété de se colorer par le bleu de méthylène. De cette façon, même dans les modifications aussi avancées que celles dont nous venons de parler, on peut encore distinguer ces cellules épithéliales, et voir qu'elles ne contiennent pas de bacilles, et ne présentent pas non plus de stade de transition accusant leur transformation en cellules épithélioïdes ou géantes à noyaux multiples.

Une fois que les bacilles ont traversé cette couche épithéliale, leur progression ultérieure, dans les parois de l'intestin, se fait principalement par les voies lymphatiques, mais non par la voie sanguine (car les bacilles qui pénètrent dans les vaisseaux sont ordinairement entraînés par le courant sanguin et se déposent dans le foie). Bien que mon attention fût constamment fixée sur l'état des vaisseaux, je n'ai que très rarement rencontré des bacilles dans l'endothélium vasculaire, et encore plus rarement à l'intérieur des vaisseaux, dans les leucocytes, quoique le tissu abondât en bacilles. Sous ce rapport, cette forme de tuberculose intestinale diffère beaucoup de la tuberculose d'autres organes (foie, muqueuse du voile du palais), où les vaisseaux jouent au contraire un rôle énorme dans le développement du processus tuberculeux. L'opinion accréditée, à savoir que la direction transversale des ulcérations tuberculeuses de l'intestin

dépend de la pénétration des bacilles par les artères mésentériques (Baumgarten, *l. c.*, p. 117) qui traversent transversalement les parois intestinales, ne me paraît pas tout à fait fondée. Dans ce qui précède, nous avons vu que la grande majorité des ulcérations tuberculeuses de l'intestin n'est probablement que le résultat de l'infection de la muqueuse par le contenu de l'intestin, tandis que dans l'infection par voie sanguine (tuberculose miliaire généralisée), le développement initial des tubercules se fait dans la sous-séreuse. Or, dans ce dernier cas, les tubercules ne s'ulcèrent habituellement pas. Il me paraît donc plus exact d'expliquer la disposition transversale de quelques ulcérations par ce fait que les bacilles se propagent facilement dans une direction transversale, le long du tissu adénoïde sous-muqueux qui entoure les troncs vasculaires.

Quant aux cellules géantes, elles se rencontraient généralement là où les bacilles étaient en petit nombre; dans les bords des ulcérations qui abondent en bacilles, elles étaient habituellement absentes. Ces cellules étaient surtout nombreuses dans les tubercules de la sous-séreuse qui sont pauvres en bacilles.

Les cellules géantes contenaient très souvent des bacilles. Il ne m'est pas arrivé de voir la destruction des bacilles dans les cellules géantes de l'intestin de l'homme : dans la lutte qui s'engage entre les bacilles de la tuberculose et les cellules de l'homme (Metchnikoff), les dernières sont plus faibles et sont vaincues par les premiers.

Les transformations caséuses des tubercules se rencontraient assez souvent. Ces modifications survenaient aussi bien lorsque les bacilles étaient en grande quantité que lorsqu'ils étaient en petit nombre, et de cette sorte nous constatons des tubercules caséux (cas IX) dans lesquels nous ne pouvions trouver de bacilles ni dans la masse caséuse, ni dans la zone embryonnaire périphérique. Il est donc évident que le nombre des bacilles n'est pas une condition capitale de la transformation caséuse.

Si nous voulions maintenant résumer notre travail, nous arriverions aux conclusions principales suivantes :

1. Les tubercules de l'intestin, lorsque l'infection s'est faite par le contenu intestinal, débutent dans les couches muqueuse

et sous-muqueuse. C'est dans cette catégorie de cas qu'on trouve le plus souvent des ulcérations. Dans la tuberculose miliaire généralisée, le processus se localise dans le tissu conjonctif sous-séreux.

2. Dans le premier cas, la propagation du processus tuberculeux en profondeur, vers la couche sous-séreuse, est considérablement empêchée par la couche musculaire. Ce rôle de la couche musculaire est bien plus prononcé dans les faits de la deuxième catégorie, dans lesquels le processus tuberculeux a débuté dans la couche sous-séreuse. Cette différence s'explique par la pauvreté relative en bacilles des tubercules qui se développent primitivement dans la couche sous-séreuse.

3. Les leucocytes jouent un rôle considérable dans le passage des bacilles à travers la couche épithéliale.

4. Dans le développement des tubercules de l'intestin, les éléments épithéliaux, glandulaires, ne paraissent jouer aucun rôle : ils ne se modifient que secondairement.

5. La propagation du processus tuberculeux à travers la paroi intestinale se fait de préférence par la voie lymphatique.

6. La transformation caséeuse des tubercules ne dépend pas exclusivement du nombre des bacilles, et peut se produire en présence d'une quantité minime de ces microorganismes.

Qu'il me soit permis, en terminant cet article, d'exprimer toute ma reconnaissance à M. le professeur Cornil pour ses indications, et pour l'extrême obligeance qu'il n'a cessé de me témoigner pendant tout le temps que j'ai travaillé à son laboratoire.

BIBLIOGRAPHIE

1. R. KOCH. Die Aethiologie der Tuberculose. *Berlin. klin. Wochenschrift*, n. 45, 1882. *Mittheilungen aus d. kais. Gesundheitsamte*, Bd II, 1884.
2. CORNIL et BABÈS. Note sur les bacilles de la tuberculose et sur leur topographie dans les tissus altérés par cette maladie. *Acad. de méd. de Paris*, 1^{er} mai 1883. — CORNIL, HÉRARD et HANOT. La phtisie pulmonaire. Paris, 1888, p. 120.
3. WESENER. Ueber das Vorkommen der Tuberkelbacillen in den

Organen Tuberculöser. *Deutsch. Arch. f. klin. Medic.*, 1884, s. 583.

4. BAUMGARTEN P. Ueber Tuberkel und Tuberkulose. Berlin, 1885, I Th., s. 112.
5. WESENER. Kritische und experiment. Beiträge zur Lehre von der Fütterungstuberculose. Freiburg i. B., 1885.
6. HONING. Ueber das Auftreten der Bacillen bei Darmtuberculose. Inaug.-Dissert., Bonn, 1885.
7. KOSTER, *Virchow's Archiv*, Bd 48, s. 95.
8. GOTTSACKER. Zur Histogenese der tuberkulösen Darmgeschwüre. Inaug.-Dissert., Bonn, 1880.
9. J. GIRODE. Contribution à l'étude de l'intestin des tuberculeux. Thèse de Paris, 1888.
10. DOBROKLONSKY. Note sur le développement de la tuberculose après l'introduction dans l'organisme des bacilles tuberculeux par le tube digestif et le vagin. Congrès pour l'étude de la tuberculose. Premier fasc., Paris, 1888, p. 263.
11. EMPIS (G. S.). De la granulie. Paris, 1855, p. 96.

EXPLICATION DES GRAVURES

Fig. 1. Coupe d'une villosité intestinale contenant des bacilles de la tuberculose. Début de la formation d'un tubercule. Coloration de Ziehl. Obj. $\frac{1}{12}$, Hom. immers. oc. 2 Zeiss. Dessin à chambre claire, fait au niveau de la table du microscope.

Fig. 2. Couche épithéliale avec des bacilles. — *a*, leucocytes contenant des bacilles. Obj. $\frac{1}{12}$, Homog. immers. oc. 3 Zeiss. Dessin à la chambre claire, fait au niveau du pied du microscope.

Fig. 3. Coupe de la paroi de l'intestin grêle. Masses tuberculeuses caséeuses entourées des zones embryonnaires dans la couche sous-séreuse épaissie (*c*). Les altérations tuberculeuses ne dépassent pas la couche musculuse (*b*). — *a*. Muqueuse altérée par une inflammation chronique avec destruction des villosités. Coloration : solution de Ziehl, bleu de méth., éosine. Obj. 1, ocul. 2 de Verick.

SUR LA FORMATION DES CELLULES GÉANTES

ET LEUR RÔLE PHAGOCYTAIRE DANS LA TUBERCULOSE DES AMYGDALES ET DE L'ÉPIGLOTTE,

Par M. le D^r A. STCHASTNY, de Varsovie ¹.

La question de l'origine et de la formation de cellules géantes dans la tuberculose n'est pas neuve, sans doute : Rokitsky, Virchow, Langhans, Chüppel, Charcot et plusieurs autres observateurs s'en sont occupés. Cependant certains côtés de cette question restent encore obscurs. Ainsi l'origine des cellules géantes et le but final de leur formation.

Tout récemment, M. Metchnikoff ² a observé des phénomènes extrêmement intéressants, et ces observations mettent la question sur un terrain tout à fait nouveau. Elles démontrent que les cellules géantes, qui apparaissent avec une grande prédilection pendant la tuberculose, servent de défense à l'organisme en dévorant les bacilles de la tuberculose. C'est pourquoi M. Metchnikoff les baptisa du nom caractéristique de « *phagocytes*, protégeant l'organisme contre l'agression des bacilles tuberculeux, qu'ils tuent ou transforment en masses jaunes ». Dans le cours de mes recherches sur les relations entre les bacilles de la tuberculose et les éléments cellulaires des organes tuberculeux chez les animaux inoculés, j'ai eu aussi l'occasion d'observer la formation des cellules géantes. Mes observations ³ m'amènèrent à des résultats qui, sur les points principaux, sont tout à fait identiques à ceux de M. Metchnikoff, savoir : « les cellules géantes des animaux sensibles à la tuberculose, comme par exemple du spermophile,

1. Travail du laboratoire d'anatomie pathologique de M. Cornil.

2. Virchow's Archiv., Bd. CXIII (Heft I), 1883. *Über die phagocytaire Rolle der Tuberkelriesenzellen.*

3. Virchow's Archiv., Bd. CXV, 1889. *Über Beziehungen der Tuberkelbacillen zu den Zellen.*

Fig 1

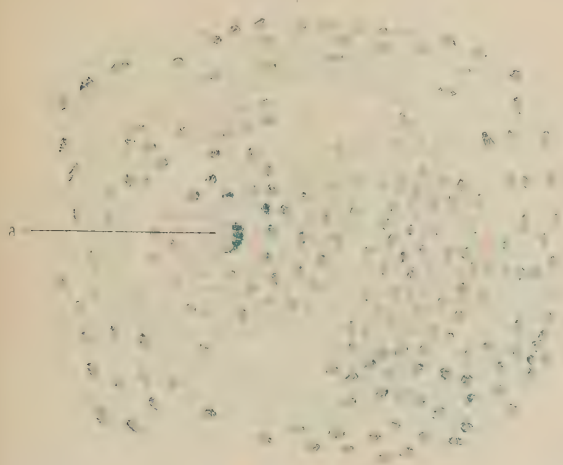


Fig 1

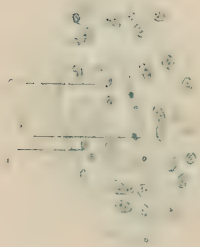


Fig 2

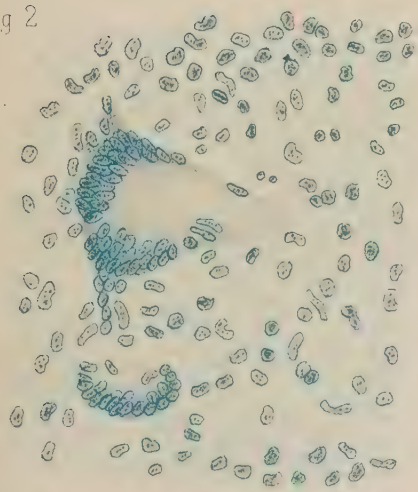


Fig 3

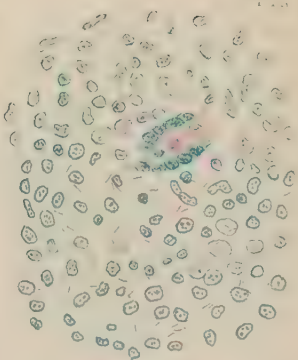


Fig 4

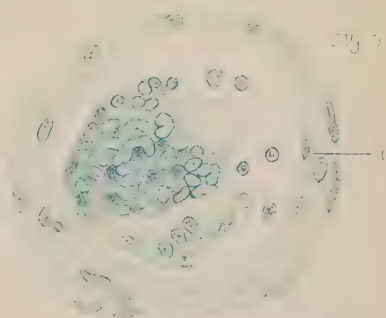


Fig 4

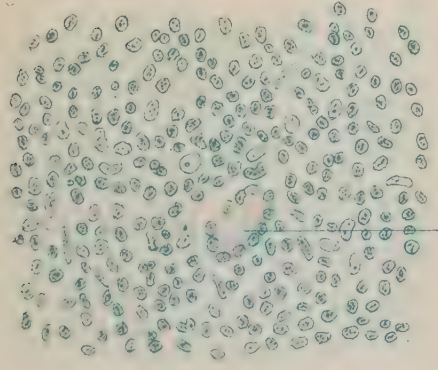
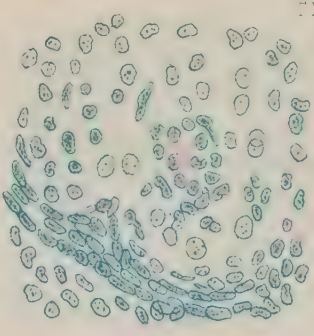


Fig 5



représentent des formations solides et actives, ne manifestant point de signes de nécrobiose et augmentant les moyens de résistance de l'organisme. »

Ainsi, d'un côté les observations de M. Metchnikoff, de l'autre les miennes, faites indépendamment et presque en même temps, démontrent que les leucocytes phagocytes jouent un rôle important dans la formation du tubercule et des cellules géantes.

Les observations de Stöhr¹ ont déjà démontré que les leucocytes, après être sortis du tissu adénoïde des amygdales et des cryptes, peuvent non seulement se trouver dans la cavité buccale, mais encore détruire sur une certaine étendue plusieurs couches d'épithélium. En outre, Flemming² a démontré que les néoformations des leucocytes, qui se produisent dans les glandes lymphatiques normales et dans d'autres organes lymphatiques normaux, sont basées sur la division cellulaire à type de la karyomitose; ces néoformations lymphatiques sont tout à fait identiques aux divisions cellulaires qui se produisent dans des tissus sains comme un phénomène de mitose physiologique.

Il reste donc à savoir si ces phénomènes de mitose se rencontrent aussi dans les transformations pathologiques des glandes lymphatiques, ou bien, si dans ce cas il existe un mode spécial de division cellulaire, comme le pense Arnold³, par exemple, pour le cas d'hyperplasie aiguë des glandes lymphatiques.

Paulsen⁴ a fait des observations histologiques sur les glandes lymphatiques (entre autres sur les amygdales), et il affirme que dans l'hyperplasie, la néoformation des leucocytes se fait d'après le mode de division des noyaux comme la décrit Flemming; c'est-à-dire que dans ce cas il se forme des foyers de multiplication de leucocytes semblables à ceux qui apparaissent physiologiquement dans les glandes lymphatiques normales. Il serait donc extrêmement intéressant de savoir quel rôle ces leucocytes migrants jouent dans la tuberculose des amygdales chez l'homme? Ne deviennent-ils pas, eux aussi, des phagocytes dans le sens que comprend M. Metchnikoff? Ou bien, en émigrant sur la surface

1. Virchow's Archiv., Bd XCXVII, 1884. *Über Mandeln und Balgdrüsen.*

2. Archiv. f. mikr. Anat. Bd XXIV, 1884. *Die Zellvermehrung in den Lymphdrüsen und verwandten Organen, und ihr Einfluss auf deren Bau.*

3. Virchow's Archiv., Bd XCV, 1884.

4. Archiv. f. mikr. Anat. Bd XXIV (3 Heft), 1884. *Zellvermehrung und ihre Begleitungserscheinungen in hyperplastischen Lymphdrüsen und Tonsillen.*

de la cavité buccale et du gosier, et en dénudant une étendue plus ou moins considérable, ces leucocytes ouvrent-ils aux bacilles de la tuberculose une voie plus facile pour leur introduction dans l'organisme?

Cette question de l'origine, du développement et de la propagation des formations tuberculeuses dans l'organisme de l'homme et des animaux, a reçu plusieurs solutions contradictoires et opposées. C'est pourquoi j'ai tenté d'étudier les changements anatomo-pathologiques qui se produisent pendant la tuberculose dans les amygdales et la région sus-glottique chez l'homme, et le rôle des leucocytes-phagocytes dans les tubercules des organes lymphatiques et de la muqueuse de cette région.

Pour ces observations, je me suis servi des amygdales prises sur cinq cadavres dont l'autopsie a été faite par M. le professeur Cornil, à l'obligeance duquel je les dois. Ces organes, immédiatement après l'autopsie, avaient été mis dans l'alcool, d'abord à 70°, ensuite à 90°.

Les coupes ont été faites aussi nombreuses que possible et dans les différentes parties des deux organes, au moyen du microtome de Jung. L'examen microscopique a été fait sous le microscope de Leitz, avec les oculaires 0,1,3, à l'immersion de 1/12, et bien souvent contrôlé à l'immersion de Zeiss à 1/12-1/18. Les coupes sont colorées sur les bacilles selon la méthode Ziehl.

Toutes les amygdales étaient prises sur les cadavres de personnes atteintes de tuberculose chronique des poumons avec ulcération des intestins; dans deux cas il y avait altération de la muqueuse de la région sus-glottique, dans sa partie inférieure et sur le bord libre; cette muqueuse était gonflée, rugueuse, et d'une coloration rougeâtre.

A l'examen macroscopique, les amygdales paraissaient plus ou moins hypertrophiées; dans deux cas elles atteignaient le volume d'une grosse prune; leur surface était irrégulière, noduleuse, et sur l'une d'elles on voyait une ulcération assez profonde, irrégulière, pénétrant dans le parenchyme de l'amygdale où elle formait une cavité remplie d'une matière caséeuse; sur les coupes, les amygdales paraissaient être tantôt blanc-rougeâtres, ramollies, laissant suinter à la compression un liquide trouble; tantôt blanc-jaunâtres, dures et sèches.

A l'examen microscopique, les amygdales présentaient des

aspects de lésions bien différents les uns des autres. Ainsi, dans certains cas, les tubercules de différentes grosseurs et à différents degrés de développement se trouvaient à la périphérie, et dans la partie centrale de l'amygdale; ils renfermaient peu de bacilles de la tuberculose et beaucoup de cellules géantes. Dans d'autres, les foyers tuberculeux se trouvaient principalement à la périphérie, dans les sinus lymphatiques des bords (*Umhüllungsraum* de Frey, *Lymphsinus* de Hiss), et renfermaient aussi peu de bacilles. Dans d'autres encore, les foyers tuberculeux, renfermant beaucoup de bacilles dans les éléments cellulaires, ainsi que dans les cellules géantes elles-mêmes, étaient très développés dans toutes les parties des amygdales. A cette dernière catégorie se rapportaient deux cas, et dans l'un des deux, les amygdales se trouvaient fortement hypertrophiées et ulcérées.

Dans ce dernier cas, les préparations des parties périphériques de l'amygdale montraient des îlots tuberculeux, de grands foyers ou des bandes confluentes, situées immédiatement au-dessous du revêtement épithélial de l'amygdale, au siège même des sinus lymphatiques, ou dans les follicules profonds. Au niveau des follicules profonds, les tubercules communiquaient aussi entre eux au moyen de bandes plus ou moins larges ou de ponts, et avec les tubercules situés à la périphérie, dans les sinus lymphatiques. Lorsque les tubercules, en forme de petits nodules, se trouvaient au-dessous de la capsule de l'amygdale, les follicules amygdaliens ne paraissaient pas altérés; mais là où les tubercules étaient très développés, dans le sinus lymphatique, les follicules étaient comprimés et indistincts. A la périphérie de ces tubercules, qui occupaient parfois un champ entier ou un demi-champ de microscope, étaient disposées des cellules géantes de diverses formes et de différentes dimensions; tantôt elles renfermaient tantôt non les bacilles de la tuberculose (fig. 2, pl. IV).

Les coupes de la surface de l'amygdale, d'apparence ulcérée, montrent qu'il s'agit simplement d'une dilatation des cryptes remplies d'une substance caséuse; sur les parois de ces cryptes se trouvent des tubercules à l'état de dégénérescence caséuse et de désagrégation.

Les préparations des deux autres séries d'amygdales, étudiées au point de vue du rapport des tubercules avec les tissus voisins, montrent parfois, sur la même coupe, tantôt des agglomérations

très serrées des éléments formant le tubercule, tantôt des éléments cellulaires plus distants les uns des autres. Parfois le tubercule se limite brusquement par une couche mince, soit de tissu connectif filamenteux, soit de tissu granuleux qui l'entoure comme d'une capsule; tantôt le tubercule, ayant la forme d'un cercle régulier, s'applique contre le tissu lymphatique.

Dans d'autres cas, la formation tuberculeuse occupe le tissu conjonctif situé entre les follicules lymphatiques normaux; les tubercules ont alors l'aspect de bandes plus ou moins confluentes, et passent graduellement dans le tissu environnant, c'est-à-dire qu'à la périphérie du tubercule, les éléments cellulaires ne sont pas serrés les uns contre les autres et sont séparés par de minces filaments de tissu réticulaire dont les cellules endothéliales sont souvent à l'état de prolifération.

Ainsi, sous ces deux formes de développement, la forme de nodules miliaires et l'infiltration, les formations tuberculeuses des amygdales se rencontrent tantôt dans les parties périphériques de l'organe, immédiatement au-dessous de l'épithélium, dans les espaces lymphatiques, tantôt dans les follicules. Nous remarquons aussi que ces formations sont plus développées autour des vaisseaux, qui présentent souvent une altération des cellules endothéliales; ces éléments prennent évidemment part à la formation du tubercule.

En examinant les préparations des coupes longitudinales et transversales des capillaires ou des petites veines remplies de corpuscules blancs du sang (leucocytes), et sur lesquels sont appliqués de place en place des foyers tuberculeux, on voit que les éléments de ces derniers ne diffèrent, ni dans leur forme, ni par leur volume, des corpuscules blancs des capillaires dilatés et des petites veines, c'est-à-dire que les éléments cellulaires des tubercules ressemblent, les uns aux petits leucocytes ayant des noyaux irréguliers, d'autres aux leucocytes uninucléaires de la même grosseur renfermant un noyau simple, d'autres encore aux leucocytes protoplasmiques plus gros avec un noyau rond, ovale, ou en forme de fer à cheval, riche en suc nucléaire; c'est pourquoi il est moins visible que le noyau des leucocytes polynucléaires ou des petits lymphocytes (Metchnikoff, *l. c.* p. 90).

On rencontre aussi dans les capillaires dilatés et dans les veines, en même temps que ces corpuscules blancs, des cellules

plus grosses, fusiformes, qui s'appliquent contre les parois des capillaires et ressemblent à l'endothélium; parfois ces cellules font saillie à l'intérieur des vaisseaux; d'autres fois elles se détachent des parois des capillaires et se confondent avec les corpuscules blancs du sang (leucocytes). Comme le réseau des capillaires est très serré et leur direction très irrégulière dans le tissu lymphatique des amygdales, il est fort difficile de suivre sur une grande longueur ces cellules qui ressemblent aux cellules endothéliales et aux gros globules blancs du sang, parce que sur la coupe on n'obtient que de petits segments de capillaires.

Cependant, même sur ces préparations, on peut très bien constater que dans les capillaires, en outre de ces cellules, se trouvent des cellules endothéliales à peine visibles, des cellules fusiformes, et des cellules à plusieurs noyaux et présentant les phénomènes de l'hyperplasie. Ces cellules sont disposées parallèlement, comme cela a lieu dans l'endothélium des parois des vaisseaux. Comme on rencontre les mêmes cellules endothéliales en voie de prolifération aussi bien dans les capillaires que dans la périphérie du tubercule, et que ces cellules ressemblent par leur forme et leur volume aux gros corpuscules blancs du sang, et ne ressemblent aux cellules endothéliales que par leurs transformations successives, on peut donc admettre avec Metchnikoff que les cellules endothéliales des capillaires ne jouent pas un rôle direct dans la formation du tubercule; cependant il est fort probable qu'elles y prennent part indirectement, en devenant mobiles et augmentant le nombre des leucocytes uninucléaires (*l. c.* p. 90).

En ce qui concerne la disposition topographique des éléments constitutants du tubercule et leurs rapports mutuels, l'examen de coupes nombreuses démontre que sur certaines préparations le centre du tubercule est occupé principalement par de gros éléments cellulaires riches en protoplasma, par des macrophages (Metchnikoff) contenant des bacilles. Autour de ce centre se trouvent de petites cellules amiboïdes possédant un protoplasma pâle, et ayant un noyau fortement coloré qui est le plus souvent irrégulier ou segmenté (lymphocytes). Quelquefois on trouve des amas de cellules polynucléaires (microphages) renfermant des bacilles et des lymphocytes à noyau simple.

Sur une même préparation, ou sur une série de préparations

prises dans le même morceau de l'amygdale, on rencontre en même temps des gros foyers de formations cellulaires ayant le caractère du tissu granuleux en train de se former autour des vaisseaux dilatés. Les éléments cellulaires, de diverses formes et de différents volumes, sont tantôt ronds et gros comme les corpuscules blancs, tantôt ovales et fusiformes et séparés par une substance connective. En voyant cette dernière forme des éléments cellulaires, et si l'on ne rencontrait pas, bien que rarement, un ou deux bacilles de la tuberculose, et des cellules géantes très développées, on pourrait penser qu'ils n'ont rien de commun, dans leur origine, avec la forme des tubercules que nous avons décrits plus haut, et qu'ils représentent simplement la néoformation du tissu granuleux. Toutes ces considérations me conduisent à conclure que la formation du tubercule dans les amygdales, aussi bien que dans les autres organes, commence par une apparition de foyers de néoformations inflammatoires, composées d'éléments granuleux qui se transforment plus tard en cellules épithélioïdes et en cellules géantes.

Il résulte de ce qui précède que le tubercule des amygdales est composé principalement de leucocytes (macrophages, microphages et lymphocytes), lesquels d'une part passent au travers des parois des vaisseaux sanguins, et, épanchés dans le tissu voisin, se multiplient et donnent une reproduction de cellules; d'autre part, entrant en contact avec les éléments protoplasmiques du tissu environnant, avec les cellules lymphoïdes et endothéliales du tissu réticulé, excitent les propriétés vitales de ces cellules, d'où l'agrandissement du foyer tuberculeux. La faculté qu'ont les leucocytes de s'agrandir par division indirecte (de mitose) est démontrée par des recherches indiscutables non seulement dans les conditions physiologiques (Peremechko, Lawdowsky, Flemming, Drews, Mobius, etc.), mais aussi dans les conditions pathologiques (Arnold, Paulsen, Cornil, Metchnikoff). Malgré cela, si on prend en considération que Ehrlich a trouvé souvent des leucocytes uninucléaires dans le sang des tuberculeux, et que ces leucocytes (ou *Blutmagrophagen*, Metchnikoff) ne diffèrent nullement des cellules épithélioïdes du tubercule, il ne reste aucun doute que ce dernier doit son origine à la diapédèse et appartient au tissu granuleux inflammatoire. En ce qui concerne l'origine des cellules granuleuses, Ziegler

dit : « Elles dérivent sûrement pour la plupart du sang ; il est pourtant possible qu'elles produisent aussi des cellules jeunes, analogues aux cellules en voie de prolifération des tissus et douées aussi de la faculté migratrice. »

En résumé, j'arrive à cette conclusion que : 1^o les leucocytes jouent un rôle prépondérant dans la formation de tubercules dans les amygdales ; 2^o que les cellules endothéliales des capillaires et les cellules fixes n'y prennent qu'une part secondaire, en augmentant par elles-mêmes le nombre des cellules uninucléaires (cellules épithélioïdes) dans le tubercule ; 3^o que ce dernier, d'accord avec MM. Virchow et Arnold, est construit d'après le type du tissu granuleux, des *granulomes* d'origine inflammatoire.

Il me reste encore à parler de la manière dont se développent les cellules géantes, et des phénomènes de la phagocytose dans les amygdales que j'ai observées. Mais ces phénomènes se retrouvant dans mes deux cas de tuberculose de la région sus-glottique, et la phagocytose y étant même plus manifeste, je préfère traiter ces questions en parlant de la tuberculose de la région sus-glottique.

La tuberculose de la région sus-glottique.

J'ai déjà dit plus haut que j'avais examiné dans deux cas la muqueuse de la région sus-glottique. Sur les coupes microscopiques faites à travers l'épaisseur et perpendiculaires à la surface de la muqueuse de l'épiglotte, dans des points où la muqueuse n'est nullement ulcérée, mais seulement tuméfiée irrégulièrement sans présenter de saillies ou de granulations visibles à l'œil nu, on trouve dans les couches de l'épithélium stratifié une certaine quantité de bacilles situés dans des cellules migratrices dont quelques-unes possèdent plusieurs noyaux et sont assez volumineuses. Probablement ces cellules siègent dans les voies lymphatiques décrites par Ranvier et situées entre les cellules épithéliales. D'autres bacilles sont libres et situés également entre les cellules épithéliales ¹. Si l'on examine

1. Voyez la *Phtisie pulmonaire*, par P. Hérard et V. Cornil, Paris, 1888, p. 427.

la muqueuse même, depuis la partie superficielle du chorion muqueux jusqu'au tissu sous-muqueux et à la couche des glandes acineuses, on constate qu'elle est irrégulièrement épaissie et que, par places, elle est tellement envahie par les éléments cellulaires macrophages et microphages contenant un ou plusieurs bacilles, que la structure réticulaire de cette muqueuse est complètement indistincte sur une étendue plus ou moins grande ; tout le champ du microscope est rempli de bacilles accumulés et de leucocytes ; ces derniers, pour la plupart sous la forme de microphages, qui, en s'unissant, englobent des bacilles et soutiennent une lutte acharnée entre eux. Quelques-uns des leucocytes sont tellement bourrés de bacilles qu'ils apparaissent comme des petites masses bleu foncé, au milieu desquelles je ne distinguais pas ou ne distinguais qu'avec peine les noyaux irréguliers. Et pendant que certains leucocytes dévoraient les bacilles avec une pareille avidité, d'autres, au contraire, n'en contenaient pas du tout.

Là où l'envahissement par les macrophages et microphages n'est pas aussi considérable, on rencontre des tubercules de diverses formes et de différentes dimensions : entre ces tubercules et dans plusieurs directions passent des petites veines et des capillaires plus ou moins dilatés, fortement remplis de leucocytes renfermant des bacilles et semblables à ceux qu'on rencontre dans les tubercules adjacents (fig. 7).

Dans un de ces vaisseaux (fig. 4), fortement bourré de leucocytes, se trouve une cellule géante de dimension moyenne ayant à sa périphérie des noyaux, tandis que son centre est occupé par une masse caséuse renfermant un bacille. La paroi *b* de ce vaisseau est très distincte et sa membrane interne présente des cellules endothéliales ; de nombreux bacilles *c* existent au milieu du thrombus intra-vasculaire dans les globules blancs ou entre eux.

Dans un second vaisseau, qui est moins rempli de leucocytes contenant des bacilles, on voit une cellule géante en voie de formation par l'union de leucocytes qui englobent des bacilles (fig. 5). Sur la même préparation microscopique, on peut souvent voir que certains vaisseaux contiennent beaucoup de leucocytes et de bacilles, d'autres en renferment très peu, d'autres encore ne renferment que des leucocytes sans bacilles.

Mais sur tous les vaisseaux on constate les changements de l'endothélium que nous avons décrits pour les amygdales, c'est-à-dire les différents degrés de son gonflement. Ce gonflement s'étend, soit sur un petit segment du vaisseau, soit sur toute sa partie visible sous le microscope. Sur certains capillaires, les cellules endothéliales tuméfiées montrent aussi parfois les phénomènes de la prolifération. Elles possèdent souvent deux ou trois noyaux ; les éléments granuleux renfermant de gros noyaux ovales se confondent avec les globules blancs du sang et rétrécissent la lumière du vaisseau, parfois même ils la combrent totalement ; ainsi l'amas des cellules endothéliales proliférées et les globules blancs ont l'aspect de thrombus épais.

Dans le tissu sous-muqueux, l'infiltration tuberculeuse est moins manifeste ; elle apparaît sous forme de nodules ronds sur les coupes perpendiculaires des vaisseaux, et sous forme de larges bandes sur les coupes longitudinales ; les parois de ces vaisseaux sont manifestement envahies par les globules blancs qui pénètrent l'endothélium gonflé. Quant à la quantité du contenu de ces vaisseaux, elle est très variable et dépend des troubles de la circulation qui surviennent à mesure que l'endothélium gonfle ; ce gonflement fait naître des thrombus. Ainsi certains vaisseaux, les capillaires, les veines et les petites artères sont très dilatées et fortement thrombosées par les globules blancs du sang ; d'autres le sont moins ; d'autres encore sont anémiés ou même complètement vides, et ne contiennent aucun élément figuré. Les grandes veines dilatées et thrombosées, où se trouvent principalement des globules blancs du sang (leucocytes) très accumulés et riches en bacilles, se présentent, quand on les examine sur les coupes perpendiculaires, sous forme de tubercules qui occupent tout le champ du microscope ; ces tubercules paraissent être nettement limités par une enveloppe, et sont surtout constitués par des microphages et des lymphocytes. A côté de ces veines et des capillaires thrombosés, on rencontre dans le tissu connectif, qui présente les phénomènes de la prolifération des éléments cellulaires, des nodules de diverses formes et de différentes dimensions, ainsi que de nombreuses cellules géantes ; celles-ci renferment ou ne renferment pas de bacilles, suivant les cas. La figure 4 représente un de ces tubercules qui est constitué par un groupe de leucocytes

contenant des bacilles et mélangés à ceux qui en sont dépourvus ; ces leucocytes sont serrés ou non, et le tissu connectif qui entoure le tubercule lui forme une sorte de capsule et le sépare plus ou moins du tissu sain ; dans le centre de ce tubercule se trouve la cellule géante caractéristique *b* remplie de bacilles ; les fig. 5 et 6 représentent la formation d'un jeune tubercule et d'une cellule géante par l'union des macrophages englobant des bacilles.

Passant maintenant à la description de la formation des cellules géantes, qui se rencontrent particulièrement dans des tubercules renfermant peu de bacilles, nous remarquons que, même à un faible grossissement, ces cellules présentent les formes les plus variables : les unes sont plus ou moins rondes, d'autres ovales, d'autres encore en forme de croissants, etc. ; leurs dimensions sont aussi des plus variables. Les petites renferment trois ou quatre noyaux, tandis que les gros amas protoplasmiques en renferment vingt, trente et plus (cela se rapporte surtout aux cellules géantes des amygdales que je prends également ici en considération) ; les noyaux sont tantôt bleu pâle, tantôt bleu foncé ; les uns plus grands, les autres plus petits ; ils sont ronds, longs ou anguleux. Dans certaines cellules, les noyaux sont également distribués dans toute la masse ; dans d'autres, ils se rencontrent soit d'un côté, soit de l'autre ; dans d'autres encore, ils se trouvent plus ou moins sur le bord. Bien souvent, à l'intérieur de ces cellules géantes, on rencontre en différents points, soit à la périphérie, soit entre les noyaux, soit dans le centre du protoplasma finement granuleux, des bacilles de la tuberculose, isolés, ou groupés, ou en masses. Il est à remarquer que les cellules géantes bourrées de bacilles n'en paraissent pas affectées, et se colorent tout à fait normalement. On peut dire en général que la destruction des cellules géantes par les bacilles se voit bien rarement : le détrit us caséeux qui se trouve dans le centre de la cellule géante ou à sa périphérie se rencontre surtout dans les amygdales. Quant aux bacilles mêmes qui se trouvent dans les cellules géantes, ils paraissent généralement ne pas être atteints et gardaient leur coloration normale. Cependant il m'est arrivé de rencontrer des cellules géantes dans lesquelles, après la coloration avec la fuchsine phéniquée, à côté des bacilles normalement colorés en rouge vif, s'en trou-

vaient de roses pâle, d'autres violets, d'autres encore bleu pâle ou bleu foncé. Je ne veux pas discuter ici les différentes théories sur l'origine et le développement des cellules géantes, je dirai seulement que dans plusieurs de mes observations, je n'ai jamais pu constater la formation des cellules géantes par le bourgeonnement karyomitotique, comme cela se fait dans la tuberculose du foie et de la rate des spermophiles. Dans la muqueuse de la région sus-glottique et des amygdales, cette formation se fait par l'union de deux ou plusieurs cellules épithélioïdes sans changement notable des noyaux. Les macrophages amiboïdes se fusionnent et forment des masses plus ou moins grandes (fig. 7, 6, 5, 4); leurs contours restent encore faiblement visibles, puis s'effacent, et il se forme un tout entier renfermant plusieurs noyaux. Après qu'une cellule géante s'est ainsi formée, surviennent d'autres cellules isolées pour la grossir (fig. 3). De cette même façon j'explique la formation des cellules géantes dans les capillaires et les vaisseaux thrombosés (fig. 3 et 5). M. le professeur Cornil ¹ a avancé, il y a déjà longtemps, l'opinion suivante : « Les cellules géantes se développent toujours dans l'intérieur des vaisseaux lorsque la circulation y a été arrêtée, et que les cellules lymphatiques ou endothéliales, accumulées dans la lumière du vaisseau, continuent à vivre, à se nourrir et à grossir aux dépens de la fibrine et des globules rouges qui se trouvent en contact avec elles. » D'après M. Cornil, la cellule géante représente le contenu d'un petit vaisseau oblitéré dont la paroi a été détruite.

Ainsi donc, mes observations confirment une fois encore l'ancienne théorie sur l'origine des cellules géantes par la fusion des éléments cellulaires (Langhans, Lange, Schüppel, Cornil, Charcot, Gambault, Metchnikoff, Yersin ² et d'autres). Mais je ne veux pas dire par là que ce soit la seule explication possible de l'origine des cellules géantes. Il est bien probable que certaines cellules géantes que j'ai trouvées dans les amygdales (fig. 2), pouvaient naître par prolifération des cellules endothéliales qui se trouvaient dans les espaces lymphatiques et dans les fentes; d'autres pourraient provenir des cellules du tissu

1. Des altérations anatomiques des ganglions lymphatiques. Adénite tuberculeuse. *Journ. de l'anatomie normale et pathologique*, 1878, page 50.

2. Etude sur le développement du tubercule expérimental, ces *Annales*, t. II, p. 243.

connectif; mais quant à des données positives à l'appui de cette origine des cellules géantes, je n'en ai pas trouvé.

Résumant mes observations sur les rapports des phagocytes et des cellules géantes d'une part, et les bacilles et la tuberculose d'autre part, je conclus qu'il existe entre eux une lutte qui se termine au détriment des phagocytes, parce que ces derniers appartiennent à l'organisme humain qui est très attaquable par les bacilles de la tuberculose. Ces bacilles, après avoir lutté contre une résistance plus ou moins longue de l'organisme, finissent par le vaincre et le réduire à la déchéance. Cependant il n'est pas douteux que les phagocytes, parmi lesquels il faut compter aussi les cellules géantes, sont encore capables, même dans un organisme affaibli, de lutter contre les bacilles dont ils sont entourés et de faire preuve d'une activité assez énergique. Mes observations montrent que les phagocytes (macrophages et microphages) et les cellules géantes résistent et ne se détruisent pas malgré l'assaut constant des bacilles; ils sont même capables de s'en emparer et de les dévorer. L'englobement des bacilles de la tuberculose par les phagocytes et les cellules géantes peut, selon moi, être tout à fait rangé dans la catégorie de la phagocytose de M. Metchnikoff.

A l'appui de cette opinion je présente ce fait que les phagocytes s'emparent, avant leur sortie des vaisseaux et dans le sang même, des bacilles de la tuberculose et essayent de les détruire; et après leur sortie des vaisseaux, les phagocytes continuent leur fonction destructive sur les bacilles dans les formations tuberculeuses (les tubercules), où ils les englobent encore et essayent évidemment d'empêcher leur développement et leur progression.

Je me fais un devoir d'exprimer en terminant ma profonde reconnaissance à M. le professeur Cornil, pour avoir mis à ma disposition son laboratoire et pour la part qu'il a prise à mon travail.

SUR

LA TRANSMISSION DE LA RAGE PAR VOIE NERVEUSE

PAR MM. A. DI VESTEA ET G. ZAGARI.

(Laboratoire de la clinique Cantani, à Naples.)

Dans un travail analysé dans ces *Annales* (Voy. t. I^{er}, p. 492), nous avons publié, entre autres résultats, une série d'observations et d'expériences au sujet de l'ancienne hypothèse de la transmission de la rage le long des nerfs, par lesquelles nous voulions démontrer :

1^o Que cette hypothèse est aussi bien d'accord avec l'expérience que celle de la transmission par voie sanguine, puisqu'on peut infecter les animaux, comme nous l'avons prouvé les premiers, en injectant quelques gouttes de virus dans l'épaisseur d'un nerf périphérique;

2^o Que la rage ainsi produite varie dans sa forme clinique avec le nerf qui a été inoculé, et que, de même, la marche progressive du virus le long de l'axe cérébro-spinal est déterminée par les rapports anatomiques du nerf inoculé avec cet axe;

3^o Que, cliniquement, chez des individus atteints de la rage, nous avons remarqué un rapport entre le siège des morsures et le développement des symptômes morbides; car nous avons vu les symptômes de la rage dite furieuse se présenter d'ordinaire chez les mordus à la tête et aux membres supérieurs, tandis que, chez les mordus aux membres inférieurs, ce sont les paralysies de ces membres qui se sont présentées tout d'abord.

La clinique vient donc à l'appui de la théorie nerveuse de la rage, tout aussi bien que la simple expérience de l'infection par les nerfs, et nous nous sommes crus suffisamment autorisés à admettre, du moins jusqu'à preuve contraire, que, *sûrement, l'absorption du virus a eu lieu par voie nerveuse dans tous les cas de rage humaine où l'on peut saisir un rapport entre l'évolution des phénomènes morbides et le siège de la morsure.*

Depuis, ces *Annales* ont publié plusieurs autres travaux qui,

traitant en particulier quelqu'un des points de la thèse développée par nous, confirment, en général, l'exactitude de nos observations, ou apportent de nouveaux faits à l'appui de nos vues.

D'abord M. Bardach ¹ démontre la possibilité de donner la rage aux chiens en injectant le virus, non pas dans l'épaisseur des nerfs, comme nous avons l'habitude de le faire, mais seulement sous le névrilème. Outre cela, il fait remarquer combien, chez ceux qui sont morts enragés, il est facile de suivre, au moyen de l'inoculation de la substance des nerfs, le chemin parcouru par le virus pour arriver de la blessure aux centres nerveux. Ce dernier résultat a été constaté aussi par Roux ², qui, d'ailleurs, en a ramené la valeur dans de plus justes limites. En même temps, M. Roux fait remarquer que l'infection de l'axe cérébro-spinal chez les lapins trépanés a lieu par étapes successives, et il démontre, comme nous, la présence du virus dans le bulbe avant l'apparition des paralysies, à cette époque de la période de l'incubation qu'il appelle *période de culture latente*.

Mais en acceptant la chose, nous nous demandons s'il est possible d'accepter aussi le mot. Il est vrai qu'à cette période les paralysies, par lesquelles nous marquons habituellement le terme de l'incubation, font défaut; mais, avec l'arrivée du virus au bulbe, nous constatons une augmentation de la température animale et une foule d'autres phénomènes relevant de l'excitation des centres nerveux, ce qui autorise à croire que la paralysie, chez les animaux trépanés, ne marque réellement qu'une *deuxième période* dans le progrès du mal. C'est bien aussi dans ce sens que parlent quelques observations de M. Hogyes ³ et le travail de M. Ferré ⁴, qui n'hésite pas à dire, comme conclusion de ses belles observations sur les troubles des mouvements respiratoires et cardiaques, que la rage des rues ne diffère pas, au point de vue pathogénique, de la rage paralytique du lapin

1. *Nouvelles recherches sur la rage*, t. II, n° 4.

2. *Notes de laboratoire sur la présence du virus rabique dans les nerfs*, t. II, n° 1, et t. III, n° 2.

3. *Le virus rabique des chiens des rues dans ses passages de lapin à lapin*, t. II, n° 3.

4. *Contribution à l'étude sémiologique et pathogénique de la rage*, t. II, n° 4.

trépané, *puisque l'une et l'autre débute par des accidents bulbaires.*

Ce qui donne encore une grande valeur à notre thèse, c'est un autre travail très important de MM. Roux et Nocard ¹, au sujet de l'immunité conférée aux ruminants par l'inoculation du virus dans les veines, et où l'on voit que l'on peut impunément introduire une forte quantité de virus dans le sang de ces gros animaux, qui cependant fournissent un si grand contingent à la rage après morsure. Comment une morsure pourrait-elle donner si facilement la rage à ces animaux, si elle avait la valeur d'une inoculation du virus dans le sang? Nous savons, en effet, qu'il n'y a de culture du virus rabique ni dans le sang ni dans les glandes lymphatiques, comme l'a démontré tout récemment aussi M. Helman ².

Enfin, rappelons, bien que le fait ne touche que de loin notre sujet, que M. Helman ³, en cultivant chez le lapin le virus des rues, est arrivé par sélection à lui conserver la propriété de reproduire toujours la forme furieuse de la rage. Ce résultat est-il absolument indépendant du mode d'inoculation? Ce virus continuerait-il à donner la forme furieuse s'il était injecté dans le nerf sciatique du lapin?

M. Helman ne vise aucunement dans son travail les observations dont nous parlions tout à l'heure, d'après lesquelles on trouve toujours chez les lapins trépanés des symptômes furieux avant les paralysies, et qui font ressortir l'influence directrice du siège de l'inoculation sur la marche du virus vers les centres nerveux. En revanche, le même auteur, dans son dernier mémoire, après une analyse approfondie de la valeur de l'inoculation sous-cutanée en rapport avec la structure anatomique de la peau, parvient à des conséquences très importantes, qui sont au contraire favorables à la transmission du virus par voie nerveuse.

Après cet aperçu sommaire de l'état de la question de la théorie nerveuse de la rage, dont nous avons les premiers

1. *Expériences sur la vaccination des ruminants contre la rage par injections intraveineuses de virus rabique*, t. II, n° 7.

2. *Action du virus rabique introduit soit dans le tissu cellulaire sous-cutané, soit dans les autres tissus*, t. III, n° 1.

3. *Etude sur les formes furieuse et paralytique de la rage chez les lapins*, t. II, n° 3.

abordé l'étude au point de vue expérimental, nous allons donner le résumé ¹ de nouvelles recherches que nous avons faites sur le même sujet, dans le but d'apporter notre petite pierre à l'édifice de la pathologie moderne de la rage, élevé par le génie de M. Pasteur.

I

Avant tout, nous avons voulu multiplier les observations touchant la nouvelle méthode d'inoculation, et nous n'avons pas lieu de revenir sur notre affirmation primitive, *que chez les lapins l'infection par voie nerveuse est d'un effet constant*.

Ensuite, nous avons étudié la valeur de cette nouvelle méthode sur les chiens et sur les cochons d'Inde. Nous avons aujourd'hui 23 expériences sur des chiens de différentes races et de tout âge qui, pour la plupart, ont subi l'inoculation dans le nerf sciatique, 3 dans le pneumo-gastrique et 4 dans le médian, et, sur ces 23 expériences, nous avons eu 13 résultats positifs. De même, chez les cochons d'Inde, nous avons constaté que l'inoculation intra-nerveuse ne réussissait pas toujours. Il faut remarquer cependant que quelques chiens, qui n'ont pas succombé, ont présenté toutefois les premiers symptômes du mal, tellement évidents, que nous avons pu marquer sur leurs étiquettes respectives le terme de la période d'incubation. Mais, peu à peu, ces symptômes se sont dissipés, et, sur une série de 6 animaux inoculés simultanément, parmi lesquels 4 sont morts enragés, nous avons pu nous assurer que l'un des survivants avait acquis l'immunité et était devenu réfractaire même à l'inoculation sous la dure-mère.

Il faut évidemment faire, dans l'interprétation de ces résultats, la part de la résistance particulière de chaque espèce, et se rappeler la sensibilité du lapin vis-à-vis du virus rabique. Mais peut-être faut-il attribuer aussi une partie des insuccès chez les cobayes et chez les chiens à ce que la petitesse des nerfs chez les premiers et l'abondance du tissu conjonctif dans les nerfs des chiens sont un obstacle à l'injection du virus dans la substance même du nerf. En fait, même chez les lapins, l'infec-

1. Pour les détails de ces recherches, nous renvoyons le lecteur au *Giornale internazionale dell' Sc. mediche*, Napoli, 1889, où le travail vient de paraître au complet.

tion peut échouer si le virus est simplement introduit dans le névritème, et non pas dans l'épaisseur du nerf ¹.

Voici d'ailleurs d'autres expériences, desquelles on peut tirer un argument en faveur de cette interprétation.

Si on envisage celles qui précèdent, on peut trouver que la théorie de la propagation nerveuse de l'infection rabique n'est pas suffisamment étayée par une expérience d'inoculation dans les nerfs, qui dépose le virus dans les gros troncs nerveux et tout près de l'axe cérébro-spinal. Mais on peut, en modifiant la méthode, arriver à inoculer de très petits filets nerveux. Il suffit de faire une toute petite incision de la peau dans un point que l'on sait, par une étude anatomique préalable, recouvrir un rameau nerveux superficiel; on soulève ce rameau sur la pointe d'un bistouri, on le coupe; on fait ensuite tomber une goutte de virus, de façon à en baigner les deux tronçons; enfin, on ferme l'incision par un point de suture. En faisant ces expériences, on a soin, en outre, d'avoir comme contrôle d'autres animaux opérés de la même manière, mais auxquels on ne tranche pas le filet nerveux.

Or, cette inoculation intra-nerveuse de la rage, réduite ainsi à une *petite blessure cutanée avec lésion des nerfs placés au-dessous*, nous a donné, pour le lapin, un résultat aussi sûr que l'inoculation pratiquée dans l'épaisseur des gros troncs nerveux et tout près de leur point d'attache à l'axe cérébro-spinal. Nous pouvons en dire autant pour les cobayes. Par contre, l'inoculation faite en respectant l'intégrité du filet nerveux ne nous a pas toujours donné la rage chez ces espèces d'animaux.

Il va sans dire que nous retrouvons ici les conditions de transmission de la rage par voie nerveuse, c'est-à-dire la constance d'un rapport entre le siège de l'inoculation et le développement des symptômes morbides; on peut même, en sacrifiant prématurément les animaux, démontrer que le virus se cultive d'abord dans la partie de la moelle épinière où aboutit la fibre inoculée, ce qui est une preuve directe de ce que M. Pasteur a énoncé à propos de variabilité des symptômes de la rage, en écrivant : « Il y a tout lieu d'admettre que leurs caractères dépendent de

1. Voir à ce propos les expériences de M. Bardach, *l. c.*

« la nature des points du système nerveux, encéphale et moelle
« épinière, où le virus se localise et se cultive ¹. »

Nous empruntons à notre journal quelques-unes des nombreuses expériences faites avec cette dernière méthode d'inoculation des petits filets nerveux.

a. On inocule avec le même virus 4 lapins, 2 dans une patte antérieure et les 2 autres dans une patte postérieure, en coupant, dans chacune des deux séries, le nerf à un seul animal, de sorte que chez l'autre le virus humectait simplement la surface du petit nerf protégé par le névrilème. Des deux lapins inoculés à la patte de devant, celui dont le nerf avait été tranché mourut accidentellement le troisième jour, l'autre ne donna aucun signe de maladie. Les lapins inoculés aux pattes de derrière moururent tous les deux enrégés. Mais celui auquel on avait coupé le nerf tomba malade au bout de huit jours (le virus employé venait d'un lapin de passage devenu enrégé le sixième jour), tandis que l'autre présenta une incubation de quinze jours. Chez ces deux animaux, on nota toute une suite de phénomènes typiques de la rage spinale, caractérisée par la paralysie ascendante à partir du membre inoculé, et on remarqua encore chez le premier, chose très importante, que la blessure cutanée, qui paraissait déjà cicatrisée, fut trouvée rouverte et déchirée le neuvième jour.

b. Trois lapins ont été inoculés à la patte de devant, avec section du nerf à deux seulement d'entre eux. Ces deux-ci tombèrent malades le 8^e jour, en montrant d'abord la paralysie du membre inoculé, et puis tous les symptômes de rage bulbaire. Le lapin inoculé sans la section du nerf est mort au bout de 27 jours, d'une maladie autre que la rage, comme l'a prouvé l'expérience de contrôle.

c. On a inoculé 2 lapins, le premier à la patte de derrière, le second à la patte de devant, et on les tua tous les deux, le 9^e et le 12^e jour, quand on remarqua que les symptômes de l'infection commençaient à se manifester par les troubles de mouvement du membre inoculé. On inocula ensuite à des cobayes, par trépanation, le bulbe et le renflement lombaire de ces deux lapins.

Le bulbe du lapin inoculé à la patte de devant donna la rage

1. *Comptes rendus*, t. XCV, p. 4487, 4882.

après 5 jours d'incubation ; le renflement lombaire seulement après 8 jours d'incubation. Avec l'autre lapin il n'y eut d'inoculation positive que celle de la moelle lombaire, ce qui prouve que le virus n'avait pas encore atteint le bulbe.

II

Dans notre premier travail, nous avons avancé que le virus de la rage, déposé dans les nerfs, atteint les centres nerveux en se cultivant le long de la substance propre du nerf. Pour mieux le démontrer, nous avons eu recours à la section de la moelle épinière, dans le but de constater si l'on pouvait, par ce moyen, intercepter la marche progressive du virus.

Pour cela nous avons dû sacrifier bon nombre d'animaux (36), car beaucoup, on le comprend, ne résistent pas à l'opération ou à ses suites.

De plus, pour éviter une cause d'erreur que nous avons remarquée, à savoir le rapprochement des deux tronçons de la moelle sectionnée, nous avons dû en enlever de un demi à un centimètre, ou bien laisser ouverte la plaie en appliquant entre les deux tronçons de la charpie aseptique.

En prenant ces précautions on arrive régulièrement à ce résultat important que, si le virus a été inoculé dans le nerf sciatique, on le retrouve ensuite dans le nerf sciatique de l'autre côté et dans la partie inférieure de la moelle, mais non pas dans la portion qui est au delà de la section ; tandis qu'on observe le fait opposé chez les lapins inoculés par trépanation. C'est ce que nous avons pu constater 9 fois sur 12 chez des animaux opérés (lapins, chiens, cobayes), qu'il nous est arrivé de garder en vie pendant un temps assez long. Les 3 cas, dans lesquels la section de la moelle épinière n'a pas empêché la diffusion du virus, appartiennent aux premiers essais, lorsque nous ne nous étions pas encore aperçus que les tronçons, après une section simple, peuvent aisément revenir en contact.

On pourrait donc espérer voir résister à la rage un animal inoculé dans le sciatique avec section préalable de la moelle épinière, si l'opération était moins grave et l'expérience moins délicate. Nous n'avons pas, en inoculant le virus fixe, dépassé la limite de 15 jours, et nous ne croyons pas qu'il soit facile d'obtenir

mieux. Mais nos résultats nous semblent assez concluants. Soit qu'on dépose le virus à la surface du cerveau, soit qu'on l'injecte dans l'épaisseur d'un nerf périphérique, sa diffusion reste régulièrement interceptée au moyen d'une section convenable de la moelle épinière, et l'expérience, jusqu'à preuve contraire, n'indique point que le virus soit repris par les voies lymphatiques ou sanguines pour être transmis aux autres parties du système nerveux central.

III

Après avoir étudié les conditions qui président au développement de l'infection rabique par voie nerveuse, nous avons cru devoir en faire autant pour l'inoculation dans les veines, dont M. Pasteur a fait la base expérimentale de la théorie sanguine de la rage.

Et, avant tout, nous nous sommes adressé cette demande : Est-ce que le développement de l'infection par voie sanguine se fait d'une façon aussi déterminée que par l'inoculation intra-nerveuse ? En d'autres termes, dans quelle partie du système nerveux central le virus déposé dans une veine va-t-il se localiser tout d'abord ? Une pareille demande paraîtra peut être étrange à première vue. Comment un virus injecté dans le sang, et arrivé au cœur, pourrait-il avoir une destination déterminée ? Mais il faut se rappeler une observation très importante de M. Pasteur, qui a vu que l'inoculation dans les veines donne « le plus souvent des « rages paralytiques, et, en sacrifiant des chiens au moment des « premiers symptômes, et en étudiant ensuite comparativement « les virulences de la moelle, principalement au renflement lombaire, et la virulence du bulbe, on reconnaît que la moelle pouvait être rabique, alors que le bulbe ne l'était pas encore ¹. »

Il était par conséquent de la plus grande importance pour nous de voir si le fait observé par M. Pasteur était le résultat ordinaire de l'inoculation intra-veineuse. Dans ce but, non seulement nous avons étudié attentivement la forme clinique de l'infection expérimentale, et sacrifié les animaux prématurément pour faire des inoculations de contrôle de la substance cérébrale

1. *Comptes rendus*, t. XCVIII, p. 487, 1884.

bulbaire et du renflement lombaire ; mais encore et plus spécialement nous avons pratiqué la section de la moelle épinière, avant d'injecter le virus dans une veine. Et voici les résultats de nos expériences.

a. Un chien et un lapin sont inoculés avec du virus fixe dans la veine fémorale, et un autre chien dans la jugulaire externe, après section de la moelle épinière. Ces animaux meurent respectivement au bout de 9, 15 et 12 jours, et par l'expérience nous avons trouvé virulente seulement la moelle lombaire dans le premier chien, et seulement le bulbe dans le second chien et dans le lapin.

b. Le 5 juillet, on inocule trois cobayes dans la veine jugulaire ; on les tue successivement après 3, 9 et 13 jours, et on inocule pour contrôle la substance cérébrale, le bulbe et la moelle lombaire de chacun d'eux. Or les contrôles du premier animal ont tous été négatifs, mais les contrôles bulbaires du second et les contrôles médullaires du troisième ont été positifs.

c. Nous avons aussi sacrifié prématurément deux lapins, qui avaient été inoculés dans la veine fémorale. Le premier, tué le 8^e jour, ne donna lieu qu'à des contrôles négatifs (On a obtenu un résultat semblable avec un lapin mort au bout de 7 jours, qui avait été inoculé après section de la moelle épinière). Le second fut sacrifié le 13^e jour, et 2 cobayes trépanés et inoculés avec son bulbe tombèrent malades au bout de 7 et 8 jours, tandis qu'un troisième cobaye inoculé avec le renflement lombaire ne tomba malade qu'après 22 jours, et mourut sûrement de la rage, ce qui fut confirmé par l'expérience. Dans ce cas la durée différente de l'incubation dans les contrôles donne lieu de croire que la fixation initiale du virus chez le lapin s'est effectuée dans la partie supérieure de la moelle épinière.

Pour ce qui est du jugement à tirer de la forme clinique de la maladie expérimentale étudiée jusqu'à la mort, nous avons 5 observations chez des lapins, inoculés deux dans la veine auriculaire et trois dans la fémorale. Nous avons eu deux fois, une fois dans chaque série, la paralysie d'emblée, tandis que les autres animaux ont présenté, avant l'apparition de la paralysie, des phénomènes évidents d'excitation, tels que élévation thermique, refus d'aliments, incoordination de mouvements, etc., comme on les remarque chez les lapins trépanés.

Nos expériences confirment donc bien ce qu'avait vu M. Pasteur; mais elles montrent en même temps que la fixation initiale du virus dans la partie inférieure de la moelle épinière, à la suite de l'inoculation intra-veineuse, n'est pas un fait ordinaire : on a même de nombreuses expériences qui indiquent d'une manière constante la possibilité de la fixation initiale du virus dans la moelle allongée. De plus, nos résultats nous semblent à l'abri de toute objection relative à l'infection simultanée, pendant l'opération, de filets nerveux, d'où résulterait une localisation initiale du virus en rapport anatomique avec le siège de l'inoculation. D'abord la durée plus longue de l'incubation enlève toute valeur à cette hypothèse, puis, nous nous sommes mis à l'abri de cette cause d'erreur, soit en coupant avec le thermo-cautère, à l'exemple de M. Pasteur, l'oreille des animaux au-dessous du point d'inoculation, soit en retranchant une portion de la veine inoculée après double ligature, et en désinfectant soigneusement le champ de l'opération : en outre, en n'injectant jamais qu'une émulsion assez fine, filtrée au papier dans un petit appareil stérilisé à la chaleur, nous avons évité les thromboses que pourraient produire dans les réseaux capillaires des parcelles inégales de matière nerveuse. Ces doutes une fois écartés, on peut conclure que le virus rabique inoculé dans les veines est emporté par le sang en différents points du système nerveux central, et que, par conséquent, la forme clinique de la maladie ne saurait être toujours la même.

IV

Nous avons été conduits aux mêmes conclusions par plusieurs expériences d'inoculation dans le péritoine, méthode préconisée par MM. Celli et de Blasi¹ pour étudier comment le virus se répand par les voies lymphatiques, et qui nous a semblé préférable à la méthode d'inoculation sous-cutanée; car dans celle-ci, on ne saurait *a priori* exclure, surtout depuis nos expériences, l'action des filets nerveux périphériques. Nous avons vu ainsi qu'on peut bien communiquer la rage aux animaux (lapins, cobayes), mais à la condition d'employer beaucoup de

1. *Stazione di vaccinazioni antirabiche. Relazione del suo primo anno di vita 1887-1888, Palermo, 1888.*

virus, pas moins de 1^{cc}; MM. Celli et de Blasi n'inoculaient pas moins de 2^{cc} de virus à des petits lapins. En employant le virus fixe et en opérant surtout sur les cobayes, nous avons obtenu le développement de la maladie avec une période d'incubation qui a varié de 9 à 15 jours. Pour bien nous fixer sur la localisation initiale du virus dans le système nerveux central de ces petits animaux, nous avons préféré les tuer prématurément après infection, et plusieurs expériences nous permettent de conclure que le virus rabique, en partant de la cavité péritonéale, peut aller établir ses premières colonisations, soit dans le bulbe, soit dans la portion terminale de la moelle épinière.

En résumé, les expériences exposées jusqu'ici tendent à établir que si, dans l'inoculation du virus rabique dans les nerfs, l'infection des centres nerveux est en rapport avec la porte d'entrée du virus, cela n'arrive pas quand le virus est injecté dans le sang ou dans la lymphe, à l'aide desquels il atteint l'axe cérébro-spinal sans aucune destination déterminée. Voyons maintenant comment ce principe peut s'appliquer en particulier à la rage humaine. Nous avons déjà avancé, en nous appuyant sur l'observation attentive de bon nombre d'hydrophobes, qu'il y avait une certaine concordance entre le siège de la lésion et le développement des symptômes les plus caractéristiques de la rage. Cela apparaît avec la plus grande évidence, surtout dans les cas rares de rage dite paralytique, que nous avons observée régulièrement chez les mordus aux membres inférieurs. Aux observations de ce genre, enregistrées dans notre premier travail, nous pouvons aujourd'hui en ajouter une autre, concernant une paysanne de Somma Vesuviana (Nicoletta Spera), décédée le 25 octobre 1888 à l'hôpital des Incurables. Elle avait été mordue, 54 jours auparavant, à la jambe gauche, et n'avait appliqué aucun remède, ni local, ni général. Quand elle se présenta pour être reçue à l'hôpital, le médecin de garde, M. le Dr Tedeschi, à l'amabilité duquel nous sommes redevables de cette observation, remarqua que tandis que les symptômes d'aérophobie et de dysphagie étaient à peine apparents, cette malheureuse était déjà paralytique, car elle ne pouvait se tenir debout. Une irrésistible envie d'uriner et d'aller à la selle accompagna bientôt la paralysie des jambes; les facultés mentales

conservèrent cependant toute leur lucidité jusqu'à peu de temps avant la mort, qui fut précédée par un délire religieux tranquille.

Dans les cas plus ordinaires de la forme clinique dite *convulsive, furieuse, bulbaire*, le rapport sur lequel nous avons appelé l'attention est encore justifié par ce fait, que le plus grand nombre de cas de rage est donné par les morsures à la tête, aux bras et aux mains. Cette année même, il nous est arrivé de recueillir plusieurs observations de ce genre, se rapportant toutes à des individus qui avaient été mordus aux parties supérieures du corps, et on en trouverait d'autres dans ces *Annales*, dans les comptes rendus cliniques de l'Institut Pasteur. Il est surprenant, par exemple, qu'on observe presque toujours ces symptômes prodromiques de souffrance locale au siège de la morsure, ce qu'on ne saurait bien comprendre avec l'idée de la transmission du virus par le sang.

Il paraît donc que le développement de la rage après morsure s'accorde en général avec la loi que nous avons vue régler la reproduction expérimentale de la maladie par voie nerveuse. Nous ne voulons pas dire que les choses se passent toujours ainsi, et que la théorie nerveuse de la rage soit la seule acceptable. Mais nous tenons seulement à faire remarquer qu'elle n'a pas seulement l'appui de l'expérience des inoculations intranerveuses, mais que l'observation clinique se trouve d'accord avec l'expérience pour justifier encore une fois notre assertion, que *tous les cas de rage humaine où l'évolution des phénomènes symptomatiques est en rapport avec le siège des morsures, témoignent manifestement en faveur de l'absorption du virus par voie nerveuse.*

SUR LE PLÉOMORPHISME DES BACTÉRIES

PAR M. S. WINOGRADSKY.

Un article de M. Metchnikoff, dans le n° 2 de ces *Annales*, me conduit à parler encore une fois d'une question bien des fois déjà discutée dans la littérature bactériologique, celle du pléomorphisme des bactéries.

M. Metchnikoff est un partisan de la doctrine pléomorphiste. Il nous la représente, dans un court aperçu historique, comme gagnant lentement, mais sûrement du terrain, et devenant actuellement prédominante dans la morphologie des bactéries, à tel point que les adversaires les plus décidés de cette théorie ont été obligés de faire des concessions en sa faveur. Et je serais le seul à m'être posé, dans un récent Mémoire, comme ennemi irréconciliable des idées pléomorphistes, dont la justesse a été reconnue à des degrés divers par la majorité des bactériologues.

Je ne me crois pas aussi isolé que cela. Je pense, au contraire, que les théories de M. Nägeli et de M. Zopf sont en retraite constante devant l'investigation exacte, et que dans l'état actuel de la science, elles ont perdu presque complètement leur raison d'être. C'est ce que je vais essayer de démontrer en exposant sommairement l'histoire de la question depuis son origine.

J'y trouve deux phases ou périodes assez distinctes. Immédiatement après la publication des mémoires bien connus de M. Cohn, la divergence des opinions était complète. Deux écoles s'étaient formées, qui professaient deux doctrines diamétralement opposées. En 1875 M. Cohn les formulait ainsi : « Dans la famille des bactériens, je croyais devoir distinguer un grand nombre de genres et d'espèces ; je comprenais bien qu'il est excessivement difficile de distinguer les variations, produites chez les bactéries par une nutrition modifiée ou d'autres conditions d'existence,

des caractères constants, innés et se transmettant héréditairement, qui seuls peuvent servir de base pour établir des espèces distinctes; toutefois, je croyais pouvoir envisager mon groupement systématique de ces êtres comme naturel en substance... Le bien-fondé de cette division des bactéries en genres et espèces est contesté par ceux qui tiennent toutes les bactéries pour un seul être, prenant dans le cours de son développement, mais surtout sous l'influence des conditions d'existence, des formes très variées¹... »

M. Nægeli et son école allaient encore plus loin : non seulement ils déclaraient catégoriquement la forme variable, mais aussi la fonction physiologique. Pour eux, il n'y aurait rien à systématiser chez les bactéries. Leur étude morphologique serait inutile, toute tentative de classification presque naïve. « Toutes les bactéries, disait M. Nægeli, ne sont que de courtes cellules, tantôt mobiles, tantôt immobiles. » Ces cellules pouvaient, selon les conditions d'existence, provoquer toutes les fermentations ou toutes les maladies infectieuses.

Sous ce dernier rapport, la théorie de M. Nægeli était déjà alors en contradiction avec les expériences et les idées de M. Pasteur, qui admettait pour chaque fermentation bien caractérisée l'existence de ferments spécifiques. Quant à la morphologie, la théorie de M. Nægeli s'est montrée bientôt aussi peu fondée. MM. Cohn, Koch, Van Tieghem, Prazmowsky et autres nous ont fait connaître un certain nombre de formes, dont le développement, quoique simple, montrait des caractères morphologiques assez saillants, et on a fondé des genres et des espèces sur la base solide des caractères, reconnus, par une étude suivie du développement, comme constants et innés.

Le succès de la doctrine de M. Nægeli ne fut que très éphémère. Il fallut se rendre à l'évidence, et reconnaître qu'il existait chez les bactéries des unités biologiques auxquelles on devait attribuer le caractère d'*espèces*, et déjà la différence des opinions si complète à l'origine s'était beaucoup effacée.

La question est entrée alors dans sa seconde phase. La théorie de M. Zopf a remplacé celle de M. Nægeli. Pour M. Zopf, les bactéries étaient plus que « des courtes cellules » ; il admettait

1. Beitr. z. Biologie d. Pflanzen. t. I, fasc. 3, p. 142.

la possibilité de fonder des espèces en se basant sur les caractères morphologiques ; il distinguait même un grand nombre d'espèces entre les bactéries : la nouvelle théorie pléomorphiste avait donc adopté l'idée fondamentale de M. Cohn, et si cet accord n'était pas souligné par M. Zopf, il n'en était pas moins clair.

M. Zopf ne s'attaquait qu'au groupement, à la délimitation des genres de la classification de M. Cohn. Or, le mérite principal de cette classification était incontestablement dans les idées dont elle était l'expression. Quant au groupement lui-même, il ne pouvait être que provisoire, puisque la science des organismes en question n'était qu'à ses débuts. Mais M. Zopf a tenu à se ranger du côté de M. Nægeli : il s'est attaché à opposer sa manière de voir à celle de M. Cohn, à mettre en relief plus que de raison leurs points de dissemblance. « La théorie de la constance des formes bactériennes de M. Cohn », disait M. Zopf¹, « n'a qu'un intérêt historique, elle doit faire place à la théorie de la relation génétique des formes bactériennes. »

Voyons si cette nouvelle théorie était mieux établie que l'ancienne.

M. Zopf avait observé chez quelques espèces de bactéries des stades de développement, rappelant les formes caractéristiques des genres de M. Cohn. De là la conclusion que ces genres ne sont que des stades, des formes de végétation d'espèces multiformes. Mais il n'a pas été prouvé que ce développement compliqué fût la règle générale pour les bactéries ; s'il restait à l'état d'exception, cela ne renversait pas la classification provisoire de M. Cohn, puisqu'il y en a, de ces exceptions, de ces espèces difficiles à classer, dans toutes les classifications, même les plus parfaites. De fait, M. Zopf ne connaissait pas, pour la grande majorité des bactéries, des phénomènes de développement semblables à ceux des *Cladothrix* et *Beggiatoa*, mais il lui a suffi d'admettre qu'on ne les connaissait pas encore, et cet obstacle ne l'a pas empêché de généraliser ses résultats.

La théorie de M. Zopf n'était évidemment qu'une hypothèse, appuyée sur un nombre de faits très restreint. A cette hypothèse des « relations génétiques », c'est-à-dire du développement compliqué des espèces bactériennes, il en joignait une autre, celle

1. *Die Spaltpilze*, 1883, p. 5.

de leur « variabilité selon le milieu ». « La transformation d'une forme bactérienne en une autre, disait-il, dépend, comme l'a déjà dit M. Nægeli, généralement des conditions de nutrition. » Cette supposition de la variabilité selon le milieu était sans doute le lien qui réunissait les deux théories pléomorphistes dans un camp, mais elle ne s'appuyait sur aucune preuve.

Que devons-nous entendre par *constance de forme* et *variabilité*? Jusqu'à quel point un être vivant peut-il être constant de forme, et où doivent être tracées les limites en dehors desquelles il commence par être variable? Il fallait commencer par s'entendre sur le sens des mots. On ne l'a pas fait à temps, et une polémique faite de malentendus s'ensuivit. Les uns prenaient le mot constant dans son sens grammatical, et demandaient par exemple qu'une sphère bactérienne fût toujours une sphère, sans songer que ce degré de constance n'appartient qu'aux corps inertes. D'autres prenaient ce même mot dans un sens plus physiologique; mais alors, dans une même espèce à développement simple et uniforme, les uns voyaient une preuve de variation, les autres une preuve de constance.

Au risque de dire des choses très banales, je suis donc obligé de m'arrêter sur ces termes : *constance de forme* et *variabilité* ou *pléomorphisme* pour tâcher d'en donner une définition claire. C'est la seule façon de bien poser les questions.

Que la forme varie avec le développement, qui est une succession de formes, cela s'entend de soi-même. Tout être vivant, supérieur ou inférieur, a son évolution, et la seule constance morphologique qui existe est celle du développement.

Ainsi nous envisageons les organismes supérieurs comme constants de formes, quoiqu'ils passent de l'œuf à l'état adulte par un très grand nombre de formes. Évidemment, la seule définition logiquement possible de la constance est la suivante : une espèce est constante quand son développement présente toujours les mêmes formes, abstraction faite des variations individuelles peu importantes.

Mais la nature morphologique de l'espèce ne peut se manifester que dans des conditions favorables à son existence. Dans de mauvaises conditions, sous des influences délétères, s'il n'y a pas arrêt de végétation ou formation d'organes de conservation, il y a végétation pénible, accompagnée de phénomènes

morbides, pathologiques, qu'on ne met généralement pas sur le même rang que les phénomènes normaux, et dont l'apparition ne fait pas qualifier de variables les espèces qui les subissent ¹.

A côté de ces espèces invariables, nous en connaissons d'autres, dont le développement se modifie complètement et *tout d'un coup* sous l'influence de conditions spéciales. Les formes nouvelles qu'elles prennent ne peuvent être aucunement interprétées comme dégénératives, puisqu'avec elles l'espèce se conserve et se propage indéfiniment. Ces modifications peuvent être plus ou moins profondes et compliquées, mais elles ont ceci de commun, qu'elles font place à d'autres, aussitôt que cessent les influences spéciales qui les provoquent. On pourrait citer beaucoup d'exemples, celui du *Mucor raremotus*, végétant sur la surface des milieux nutritifs ou submergé dans un liquide sucré suffira. C'est à ce genre d'organismes que je réserve l'épithète de *variables* ou *pléomorphes* ².

Après cette digression, qui n'était pas inutile, il n'est pas difficile de poser clairement les questions. On peut les formuler ainsi :

1. Il me semble que c'est oublier ces principes que d'interpréter dans le sens d'une variabilité les modifications de développement observées dans les milieux antiseptiques, sans qualifier en même temps ces modifications d'anormales.

Mais, ne voulût-on pas reconnaître la justesse de cette critique, il serait toujours difficile d'être d'accord avec M. Wasserzug, qui a fait avec le *Micrococcus prodigiosus* des expériences (Voir ces *Annales*, t. II) sur la variabilité de cette espèce selon le milieu. Qu'a-t-il observé? Que cette bactérie, dans des conditions favorables quelles qu'elles soient, conserve jusqu'au moindre détail son mode de développement; que quand il y a gêne de végétation, d'où qu'elle vienne, ce développement se modifie mais toujours dans le même sens. Chauffage, substances toxiques ou acidité légère du milieu produisent exactement le même effet; ainsi la qualité du milieu, ou généralement de ces influences délétères, n'est pour rien dans ces modifications.

En quoi consistent-elles? Cet organisme est un « *Micrococcus* » ovale, dit M. Wasserzug, et il se transforme en « bacille » et filament. Mais aucune espèce ne peut être caractérisée par une forme géométrique fixe, et M. Cohn ne l'a jamais fait. C'est en considérant tout le développement qu'on caractérise un organisme. M. Flugge (*les Microorganismes*, p. 287), par exemple, donne la caractéristique suivante du même organisme, qu'il appelle *Bacillus prodigiosus* : « Cellules elliptiques dont le grand diamètre égale à peu près 4 μ , ayant avant la division la forme de bâtonnets, formant quelquefois des filaments. Si la multiplication est rapide, les courtes cellules ovoïdes sont prédominantes... si la végétation est lente, il se forme plus de bâtonnets et de filaments. » Les « variations » provoquées par M. Wasserzug n'ont pas dépassé les limites de cette caractéristique.

2. Ces quelques considérations générales sont presque identiques avec celles qui ont été déjà exprimées par feu le professeur de Bary dans son *Traité de mycologie* et ses *Leçons sur les bactéries*.

1. Les groupes de M. Cohn (*Micrococcus*, *Bacillus*, etc.) sont-ils naturels, c'est-à-dire le développement des espèces est-il aussi simple que le croyait ce savant, ou plus compliqué, embrassant une série de stades différents?

2° Le développement des bactéries, qu'il soit simple ou compliqué, est-il variable sans l'influence d'agents extérieurs? Le pléomorphisme est-il la règle générale ou l'exception?

Voyons jusqu'à quel point on a poussé la solution de ces problèmes.

Je n'insisterai pas sur les modifications de détail qu'a imposées au système de M. Cohn la marche rapide de nos connaissances sur les organismes en question. Elles ne sont pas certainement définitives, et le seul point intéressant est de savoir si ces connaissances nouvelles ont confirmé ou non l'idée fondamentale de cette classification : l'extrême simplicité du développement des espèces bactériennes. La réponse ne peut qu'être affirmative.

La preuve est qu'on rencontre encore, dans tous les traités de bactériologie, de ces mentions d'espèces uniformes au plus haut degré. Une preuve meilleure encore résulte de la comparaison des classifications données dans les deux éditions de 1883 et 1886 du traité de bactériologie de Zopf¹.

En 1883, le pléomorphisme était la règle générale; ce qui ne paraissait pas pléomorphe était « insuffisamment connu ». Les bactéries étaient divisées en quatre groupes : *Coccacées*, *Bactériacées*, *Leptotrichées* et *Cladotrichées*. Le groupe *Coccacées*, « ou la forme coccus était la seule connue », ne contenait qu'une seule espèce : *Leuconostoc mesenteroides*; les *Bactériacées* comprenaient les deux genres *Bacterium* et *Clostridium*. Les genres *Spirillum* et *Vibrio*, du groupe *Spirobacteria* de M. Cohn, étaient supprimés, comme n'étant que des stades de développement des espèces des *Leptotrichées* et *Cladotrichées*.

En 1886, ces deux derniers groupes, contenant un petit nombre d'espèces, sont seuls restés les mêmes, tout le reste est complètement modifié. M. Zopf a visiblement renoncé à voir ses espérances confirmées par les faits et a changé sa classification. Les *Coccacées* se composent de 5 genres riches en espèces : *Strepto-*

1. *Die Spaltpilze*. Breslau, 1883.

coccus, *Merismopedia*, *Sarcina*, *Micrococcus*, *Ascococcus*; et ce groupe ne diffère pas par sa caractéristique du groupe *Sphaerobacteria* de M. Cohn, il est seulement plus riche en genres et en espèces. La caractéristique des *Bactériacées* est conçue en ces termes : « possèdent le plus souvent les formes de coccus, de bâtonnet court, de bâtonnet long, de filament; les premières peuvent manquer... Filaments droits ou enroulés en spirale. » C'est la caractéristique des deux groupes *Desmobacteria* et *Spirrobacteria* de M. Cohn réunis ensemble, seulement M. Zopf y a ajouté « des formes de coccus ». Mais ces coccus ne sont pas la même chose que ce qu'on appelle micrococcus. M. Zopf applique le nom de coccus par exemple à des arthrospores, à des articles du filament, devenus isodiamétriques après division, etc.

De plus, ce groupe contient cette fois 6 genres : *Bacterium*, *Spirillum*, *Vibrio*, *Leuconostoc*, *Bacillus* et *Clostridium*. Voilà donc restitués tous les genres de M. Cohn, les spiralés comme les autres ! Ils sont, il est vrai, autrement groupés et leur caractéristique est un peu modifiée, mais, en dépit de cela, la presque identité des deux classifications ne saurait être méconnue, et la doctrine pléomorphiste a de nouveau battu en retraite !

Le nombre des bactéries pléomorphes s'est ainsi définitivement réduit à quelques espèces formant les groupes *Leptotrichées* et *Cladotrichées* : *Beggiatoa alba*, *Beggiatoa roseo-persicina* et *Cladotrix dichotoma*¹. Arrivé à ces êtres, je suis dans le domaine de mes longues recherches² et je m'y arrêterai plus longtemps, car l'étude morphologique de ces bactéries s'est montrée instructive sur bien des points.

Ces organismes, principalement les formes roses très nombreuses, connues depuis longtemps sous les noms de *Clathrocystis roseo-persicina*, *Monas Okenii*, etc., ont été l'objet des recherches de MM. Cohn, Ray-Lankester, Warming et Zopf. M. Cohn³ s'est surtout occupé de l'histoire physiologique de ces êtres, mais ce qu'il a dit de leur morphologie était d'accord avec ses idées sur

1. Abstraction faite des genres : *Phragmidiothrix* qui est très peu connu, et *Crenothrix*, où il serait étrange d'interpréter les phénomènes de formation de gonidies, dans des sporanges ou tubes élargis, comme des cas de pléomorphisme. Le genre *Leptothrix* est très mal défini.

2. *Beiträge z. Morphologie und Physiologie d. Bacterien*. Fasc. 1. *Zur Morphologie der Schwefelbacterien*. Leipzig, 1888.

3. *Beitr. z. Biologie d. Pflanzen*, t. 1, fasc. 3, 1875.

l'uniformité du développement des bactéries. Tel n'était pas le cas pour les deux mémoires de M. Ray-Lankester ¹, parus l'un avant, l'autre après celui de M. Cohn. M. Ray-Lankester a trouvé dans un vase à macération un amas de formes rouges à grains foncés, présentant en abondance tous les états transitoires entre les différentes formes. Leur relation génétique ne paraissait pas douteuse, elle sautait aux yeux; en tout cas, réunir toutes ces formes sous un nom spécifique paraissait l'expression « d'une hypothèse des plus simples ». Ainsi se forma « l'espèce protéenne » *Bacterium rubescens*, dont toutes les bactéries rouges n'étaient que des « phases de végétation ».

M. Warming ², qui a trouvé ces mêmes organismes sur les plages du Danemark, fut aussi tellement frappé par leurs traits de ressemblance (couleur et granules), par la quantité de formes intermédiaires, par la succession parfois régulière des différentes formes dans un même lieu, pendant une période de végétation, qu'il réunit un assez grand nombre d'entre eux sous le nom de *Bacterium sulfuratum*. Tout en conservant les espèces fondées par M. Cohn, il émit des doutes sur leur autonomie, et se résuma dans les mots suivants : « Les bactéries sont douées, en réalité, d'une plasticité illimitée, et je crois qu'il faudra renoncer au système de M. Cohn et de quelques autres savants, qui caractérisent les genres et les espèces d'après leur forme. »

M. Zopf ³ confirma les résultats précédents, les établit plus soigneusement, les systématisa. Il supprima toutes les espèces de ces organismes rouges, fondées par M. Cohn et autres savants, et les réunit sous le nom de *Beggiatoa roseo-persicina*. Chacune de ces espèces : *Cladothrix dichotoma*, *Beggiatoa alba* et *Beg. roseo-persicina* pourrait, d'après M. Zopf, revêtir toutes les formes caractéristiques des genres de M. Cohn, varier aussi beaucoup de dimensions, et même, ce qui est plus grave que le reste, changer complètement de mode de végétation. Ainsi, une petite cellule sphérique, un coccus, pourrait suspendre ses divisions régulières, s'allonger en filament, ou s'allonger et se segmenter dans deux ou trois directions perpendiculaires et former des

1. *Quarterly journal of microsc. science*, vol. XIII, 1873, et vol. XVI, 1876.

2. *Om nogle ved Danmarks Kyster levende bacterier*, 1876. Avec 5 planches et résumé français.

3. *Zur Morphologie der Spaltpflanzen*, 1883.

colonies planes ou massives, ou enfin produire les belles formes mobiles appelées Monades, etc. La formation et la succession de toutes ces phases dépend exclusivement, d'après cet auteur, des conditions d'existence. Il y aurait ainsi du vrai pléomorphisme avec un cycle de formes plus varié que celui que présentent tous les genres de M. Cohn, réunis ensemble. Quelles sont les influences qui provoquent la formation de telles ou telles formes, M. Zopf ne le disait pas, mais il se réservait de communiquer dans une publication ultérieure « les conditions chimiques exactes de tous ces phénomènes morphologiques. » (*L. c.*, p. 34.)

Mais cette communication de M. Zopf se faisait attendre, et trois ans après la publication de son travail, je repris l'étude de ces organismes pour rechercher les relations entre leur développement et la composition chimique du milieu. Je ne doutais pas au début de l'exactitude des résultats de MM. Zopf, Ray-Lankester et Warming; leur haute probabilité, surtout pour *Beggiatoa*, était évidente, mais la démonstration de ces faits laissait à désirer. Ces savants n'avaient pas suivi directement, à très peu d'exceptions près, les phénomènes qu'ils décrivaient, ils en avaient déduit la marche de la comparaison des formes apparues spontanément en certains lieux. Et l'histoire de la science des organismes inférieurs ne montre que trop d'erreurs commises dans ces conditions, même par les observateurs les plus soigneux.

La seule méthode sûre était évidemment de faire des cultures pures, en partant de quelque forme isolée, ou d'observer ces formes pendant un temps aussi long que possible, dans quelque appareil de culture permettant le contrôle du microscope. Ce procédé exigeait la connaissance préliminaire des besoins nutritifs de ces organismes et, M. Zopf n'en disant rien, il fallait les trouver. J'y suis parvenu après un travail prolongé.

Je ne suis pourtant pas arrivé à isoler et à cultiver ces formes, que j'appelle maintenant *sulfobactéries*, à l'état pur; mais j'ai réussi à les faire végéter normalement pendant des semaines dans une goutte d'eau sulfureuse couverte d'une lamelle, à la condition de renouveler fréquemment ce liquide.

Elles facilitaient elles-mêmes l'observation en se fixant si bien sur le verre que les courants de liquide nutritif ne les emportaient pas. Elles échappaient à la méthode pendant leurs phases de mobilité, mais comme ces phases succédaient à des

stades d'immobilité, on attendait pour ne pas perdre ces organismes qu'ils fussent redevenus immobiles et fixés à nouveau.

J'isolais les formes différentes, autant que je le pouvais, ou je les observais sans les isoler dans la même culture, en prenant soin de ne pas perdre de vue les individus choisis pour l'observation. Leur croissance est généralement lente, aussi suffisait-il de passer les cultures en revue deux fois par jour, le matin et le soir, pour être au courant de tout ce qui s'y produisait. J'ai réussi ainsi à suivre sans lacune pendant quelques semaines, et jusque pendant deux mois, le développement d'individus des formes immobiles. Ou bien encore, je multipliais les observations de plus courte durée avec des individus différents de la même forme, ce qui revient à peu près au même.

Le premier résultat de ces observations fut de me montrer que ces organismes, dans les conditions qui paraissaient les meilleures pour eux, ne présentent rien qui rappelle les phénomènes morphologiques compliqués décrits par M. Zopf. Soumis à l'épreuve d'autres liquides nutritifs, contenant du sucre, des peptones, de l'asparagine, des sels d'acides organiques, etc. en concentration différente, ou étudiés dans des infusions diverses, ils ne montraient rien de nouveau, ou il ne réagissaient, et c'était le cas le plus fréquent, qu'en arrêtant leur végétation et en mourant. Je commençais à douter de l'exactitude des résultats de mes prédécesseurs. Mais on aurait pu m'objecter, si je les avais contestés en arguant de mes échecs, que j'avais eu beau essayer des liquides nutritifs très différents, je n'étais pas tombé sur ceux qui peuvent provoquer des variations de forme¹. Cette objection peut être réfutée et des tâtonnements interminables évités par le petit raisonnement suivant, qui est d'une application générale dans les cas douteux de pléomorphisme.

Si les formes ou stades, donnés comme appartenant à un organisme pléomorphe sont devenus ce qu'ils sont sous l'influence des milieux différents (comme en est convaincu M. Zopf), ils doivent évidemment, mis dans des conditions absolument identiques, tendre à s'uniformiser et finalement devenir semblables². Mais si on les voit au contraire dans la même goutte, dans

1. M. Zopf, il est vrai, ne cite comme liquide de culture, que « l'eau de marais fraîche ».

2. Rappelons-nous l'exemple de *Mucor racemosus* et d'autres organismes pléo-

le même champ du microscope, rester différents, c'est-à-dire se mouvoir toujours dans le même cycle fermé de formes, il n'y a absolument aucune raison de les considérer comme des stades de végétation d'un organisme pléomorphe, et il faut les envisager comme des espèces autonomes.

On peut ainsi, comme dans le cas présent, s'épargner la fatigue des tâtonnements infructueux et se borner à observer les formes, dont les relations génétiques sont soupçonnées, dans des conditions bien adaptées à leurs besoins nutritifs, mais les mêmes pour toutes. C'est à quoi je me suis tenu dans mon travail et le résultat en a été que l'espèce ou les deux espèces pléomorphes des auteurs se sont désagrégées en un grand nombre d'espèces non pléomorphes du tout.

Il est impossible d'entrer ici dans les détails de mon travail, qui, du reste, ne seraient guère clairs sans planches. Ce n'est qu'en peu de mots que je vais caractériser la marche de développement de quelques formes principales.

Mes recherches ont montré que les espèces de M. Zopf, *Beggiatoa alba* et *Beg. roseo-persicina* sont, en réalité, deux groupes d'organismes. Le premier contient les organismes à soufre incolores; j'en connais deux genres avec plusieurs espèces. Le second se compose de bactéries à soufre colorées en rose ou violet; j'en ai distingué douze genres et à peu près vingt-cinq espèces.

Les erreurs dans lesquelles est tombé M. Zopf, au sujet de *Beggiatoa alba* sont dues en partie à ce que ce savant n'a pas distingué la vraie *Beggiatoa* d'une autre sulfobactérie incolore, que j'ai appelé *Thiothrix* et qui est très souvent mêlée à la première. En outre quelques phénomènes pathologiques, et même la désorganisation des filaments morts, ont été interprétés par lui comme des phénomènes de reproduction, formation de zooglœa, etc. L'histoire de *Beggiatoa alba* est devenue ainsi très compliquée. En la débarrassant de tout ce qui ne lui appartient pas, il ne reste presque rien à en dire. Les filaments sont toujours flexibles, mobiles et rampant sur les corps solides; ils ne se cassent qu'irrégulièrement et, pour ainsi dire, accidentellement, à des endroits où ils sont moins solides, où il y a une cellule morte, par exemple. J'ai cultivé plusieurs formes de *Beggiatoa*, qui ne

morphes, qui prouvent pleinement que cette déduction est conforme aux faits.

différait que par l'épaisseur de leurs filaments. Mais je n'ai pas réussi à les faire augmenter ou diminuer de diamètre. Ainsi ce sont des espèces ou des variétés constantes, si on veut.

Les filaments du nouveau genre *Thiothrix* ne diffèrent au premier coup d'œil que très peu de ceux de *Beggiatoa*; ils sont comme ces derniers remplis de granulations sombres et ont quelquefois le même diamètre. Il faut s'y connaître pour les distinguer. Pour étudier cet organisme il est indispensable de l'isoler des filaments de *Beggiatoa*, qui, toujours très mobiles, lui coupent l'accès de l'air et l'asphyxient. Si on y a réussi, ce qui n'est pas difficile, on trouve que le mode de végétation de *Thiothrix* est très caractéristique et différent de celui de *Beggiatoa*. Les filaments sont toujours immobiles et rigides, un peu plus épais vers la base et fixés sur des corps solides par l'intermédiaire d'un petit coussinet gélatineux; ils sont composés de cellules allongées, munies d'une gaine commune, généralement très faible. Quand les filaments ont atteint une certaine longueur, un phénomène caractéristique de reproduction commence: les bouts flottants des filaments se disloquent en une série (quelquefois il n'y a qu'un ou deux) de bâtonnets de longueur diverse et qui se collent sur le verre; après quoi on voit les bâtonnets devenir mobiles, se détacher du filament et s'éloigner très lentement en glissant à l'instar des Diatomées sur des corps solides. Après une courte période de mobilité, pendant laquelle ils ne s'éloignent que peu du filament mère, ils se fixent perpendiculairement sur le verre et s'allongent eux-mêmes en filaments. Comme on voit, cet organisme diffère en bien des points de *Beggiatoa* et se rapproche de *Cladothrix* par tout son mode de végétation, par la structure de ses filaments, mais surtout par la formation des gonidies-bâtonnets mobiles.

Les deux sulfobactéries filamenteuses sont aussi différentes d'habitat; tandis que les végétations blanches des eaux sulfureuses à fond limoneux se composent souvent exclusivement de *Beggiatoa*, les sources sulfureuses à lit de pierres et à courant rapide (comme j'en ai trouvé en Suisse) sont peuplées par les espèces de *Thiothrix*, qui sont, comme on l'a vu, merveilleusement adaptées à leur habitat. Tous les galets de ces sources sont habillés comme d'un velours blanc, se composant exclusivement des filaments de *Thiothrix*.

L'étude morphologique des sulfobactéries rouges est beaucoup plus embrouillée et difficile que celle des sulfobactéries incolores. On a affaire ici à une multitude de formes. Quand elles se développent richement dans un vase de culture, on trouve quelquefois dans le plus petit morceau de la pellicule rouge, qui tapisse les parois du vase, un amas d'une dizaine de formes. On n'a d'autre ressource, pour débrouiller ce mélange, que de fixer les différentes formes dans la même goutte et de ne pas les perdre de vue un seul jour. La patience de l'observateur est mise ici à une rude épreuve.

Dans cette multitude de formes on peut distinguer 2 groupes : l'une est très voisine des *Chroococcées*, l'autre se rapproche des *Flagellées*.

Les espèces de la première forment des colonies, se composant de cellules sphériques ou allongées et rappelant les colonies des *Chroococcées* : *Merismopedia*, *Clathrocystis*, *Polycystis*, *Aphanothece* et autres. Les colonies, appartenant à des genres différents, se distinguent par le groupement des cellules, leur mode de division, l'abondance ou l'absence complète de gélatine, etc. Toutes présentent des stades mobiles, qui sont ou des petites colonies, ou des cellules isolées, nageant dans le liquide ou rampant sur les corps solides. Le développement de ces organismes est excessivement simple.

Par exemple le genre *Thiocystis*. Les cellules sphériques sont groupées en petites colonies massives de forme irrégulière, englobées en grand nombre dans une enveloppe gélatineuse commune, le tout formant une zooglœa presque sphérique. Les cellules se cloisonnent dans trois directions de l'espace, mais elles ne s'isoient jamais, et c'est la petite colonie tout entière qui se divise en deux parties s'écartant l'une de l'autre, par formation de gelée. Quand la zooglœa a atteint une certaine grandeur, ou peut-être sous l'influence d'agents extérieurs, la gélatine est liquéfiée à quelque endroit, et les colonies, devenues mobiles, s'échappent et roulent assez lestement dans le liquide. Puis en se fixant et se revêtant d'une enveloppe gélatineuse, elles recommencent leurs divisions.

Chez d'autres genres, les colonies à l'état adulte présentent ou une sphère creuse, dont les parois sont formées d'une couche de cellules (*Lamprocystis*), ou un réseau de cellules fusiformes,

réunies par leur bout (*Thiodictyon*), ou un aggrégat difforme dont les cellules sont liées par des fils protoplasmiques, etc. Mais surtout la marche du développement a ce trait commun, qu'il se forme préalablement une colonie immobile, se désagrégeant ensuite en petites colonies ou cellules isolées mobiles, qui se dispersent.

Tout autres sont les caractères des genres *Chromatium*, *Rhabdochromatium*, *Thiospirillum*, les Monades rouges de M. Ehrenberg et de M. Cohn. Leurs belles cellules vivent toujours isolées et se reproduisent par scissiparité, elles sont munies d'un grand cil et sont le plus souvent mobiles. Quelquefois les périodes d'activité et de repos se succèdent sans ordre apparent, ce qui dépend, ainsi que l'énergie de leurs mouvements, des conditions de culture. Il existe un très grand nombre d'espèces de *Chromatium*, qui sont très répandues dans les eaux de marais.

L'exemple de pléomorphisme le plus digne de foi, celui des *Beggiatoa*, se trouvant ainsi ramené à être un exemple de confusion d'espèces autonomes, voyons ce qu'il faut penser de *Cladothrix dichotoma*, réputée aussi comme pléomorphe au plus haut degré. J'ai longtemps cultivé cet organisme sous le microscope dans des conditions variées, mais je ne puis guère plus que dans le cas précédent confirmer les résultats de M. Zopf. Ce qui est exact, c'est la formation de gonidies-bâtonnets mobiles, observée ici par cet auteur pour la première fois. Ce mode de propagation, que nous avons déjà trouvé chez *Thiothrix*, existe probablement chez beaucoup d'autre bactéries arthrospores, formant des filaments immobiles, fixées sur des corps solides ou libres. Ainsi je l'ai observé chez *Leptothrix ochracea*, organisme intéressant, qui habite les eaux ferrugineuses¹; M. Kurth² chez une bactérie étudiée par lui, le *Bacterium Zopfii*. Outre ces organes de propagation, ces bactéries (excepté *Thiothrix*) forment encore des organes de conservation, des arthrospores sphéri-

1. L'assertion de M. Zopf, que cet organisme est la forme de végétation de *Cladothrix dichotoma* dans une eau ferrugineuse est erronée. Pour s'en assurer il n'y a qu'à cultiver ces deux bactéries l'une près de l'autre dans une goutte d'eau ferrugineuse : Les filaments de *Leptothrix ochr.* s'y couvrent rapidement de gaines très épaisses, imprégnées d'ocre, qui sont évacuées par les cellules à mesure qu'elles se forment ; tandis que les filaments de *Cladothrix* conservent leur gaines minces, qui restent incolores ou ne se colorent que lentement et faiblement.

2. *Botanische Zeitung*, 1883.

ques. Ainsi que M. Kurth l'a démontré pour *Bacterium Zopfii*, ces « coccus » sont plus résistants à la dessiccation et produisent en germant des filaments. Ces constatations n'ont pas encore été faites pour *Cladothrix* et *Leptothrix*.

Dans ces bactéries filamenteuses nous avons le groupe le plus élevé dans l'échelle des bactéries arthrospores. Elles possèdent un thalle végétatif d'une structure différenciée, se propagent par gonidies mobiles, forment, quand la végétation s'arrête, des spores, se comportent, à tout prendre, comme une multitude d'autres organismes, algues et mucédinées, mais sous une forme asexuelle et rudimentaire. A un degré au-dessous de ces *Leptotrichées*, nous avons des bactéries filamenteuses où le rôle du bâtonnet mobile, comme gonidie, n'est plus si marqué, puis il n'est qu'une forme végétative, etc. L'échelle descendante mène graduellement, par séries de transitions, à de tels degrés de simplicité que le discernement de l'observateur est en défaut. Mais, il ne faut pas se décourager pour cela, comme l'ont fait au début des études bactériologiques certains savants, en déclarant la tâche impossible. Le discernement aiguë par les difficultés et armé de patience est allé déjà très loin dans le travail commencé par M. Cohn, et on pourra certainement encore reculer les limites derrière lesquelles il n'y a plus qu'une masse confuse de corpuscules vivants sans unités biologiques bien définies.

Nous avons démontré que toute la théorie pléomorphiste nouvelle était basée sur des fautes d'observation. Il est bon de se demander, à ce propos, quelle est la cause des inexactitudes commises. La réponse n'est pas difficile : c'est qu'on s'est écarté du seul chemin présentant des garanties de sûreté absolue dans l'étude morphologique des organismes inférieurs, je veux dire de l'observation directe des phénomènes de développement dans leur continuité. En dehors de cette méthode, le danger est trop grand de confondre des organismes différents ou d'interpréter inexactement les phénomènes morphologiques, d'autant plus grand que les résultats paraissent au premier abord très plausibles ou même très probables. L'expérience très longue de la mycologie, qui a aussi passé par une période où florissaient les théories pléomorphistes, en dit assez. Mon travail sur la mor-

phologie des sulfobactéries démontre encore une fois que les causes d'erreurs sont innombrables et très variées, même dans les cas qui paraissent très clairs, et où l'interprétation des phénomènes morphologiques s'impose, pour ainsi dire, à l'observateur.

Ce sont ces principes de méthode qui m'empêchent d'accepter sans réserves les résultats intéressants de M. Metchnikoff avec la bactérie des Daphnies, le *Spirobacillus Cienkowski*.

Pour conclure je voudrais de nouveau répéter la phrase qui paraît avoir un peu étonné M. Metchnikoff, que « jusqu'à présent il n'a été trouvé aucun cas de pléomorphisme chez les bactéries », qui soit irréfragablement constaté, cela va sans dire. Mais j'ai ajouté tout de suite qu'il n'y a aucune raison de croire qu'on n'en trouvera pas. Quand on en découvrira, on aura des bactéries pléomorphes, comme il y a des algues ou des champignons pléomorphes, mais la question du pléomorphisme des bactéries en général ne revivra plus.

Je termine par une nouvelle question. De ce que les théories de M. Nägeli et Zopf sont mal fondées, faut-il conclure à l'impossibilité de faire varier les espèces bactériennes, de produire lentement par des moyens appropriés des variétés constantes ? Certainement non ; au contraire, l'expérience des jardiniers et des agriculteurs, par exemple, avec les plantes de culture, rend cette éventualité très probable. Pour les bactéries cette question est toute nouvelle ; c'est M. Wasserzug qui y a travaillé le premier. Il faut attendre des faits pour juger.

NOTE SUR LE PLÉOMORPHISME DES BACTÉRIES

PAR M. EL. METCHNIKOFF.

Dans son mémoire *Sur le pléomorphisme des bactéries*, publié dans ce même numéro, M. *Winogradsky* cherche à prouver que le pléomorphisme n'est établi ni pour les différentes formes de bactéries en général, ni pour le *Spirobacillus Cienkowski*, décrit par moi, en particulier.

J'essaierai en peu de lignes de répondre aux objections de mon savant adversaire, en tachant d'éviter autant que possible les malentendus qui se sont déjà accumulés dans cette question du pléomorphisme des bactériens. D'après moi, le point principal n'est pas de savoir si les théories de Hallier, Naegeli, Cienkowski, Zopf et d'autres encore, sont vraies ou fausses, mais d'établir si parmi les bactériens il existe des espèces qui se présentent sous forme de bacilles, spirilles et coccus, ou bien si ces formes ne se présentent que séparées, et peuvent servir de caractère spécifique. En d'autres termes : existe-il des bacilles qui, au lieu de conserver leur forme de filaments courts ou allongés se transforment en spirilles dans leur évolution normale ? existe-il des bacilles qui se présentent quelquefois sous forme de coccus, c'est-à-dire de bactéries sphériques à l'état végétatif, non sporifère ?

La réponse à ces questions ne peut qu'être affirmative. Oui, il existe des bacilles se transformant en spirilles, comme dans le cas célèbre des bactéries du choléra asiatique. Ces bactéries, rangées d'abord par M. *Koch* dans le genre *Bacillus* de M. *Cohn*, se sont manifestées ensuite comme de véritables spirilles.

Comme exemple de bacilles présentant les formes bacillaires à côté de formes végétatives de coccus, je citerai d'abord le microbe du choléra des poules, qui est tellement variable qu'on ne sait réellement où commence l'état bacillaire et où finit celui de coccus. Un autre exemple est celui du *Coccobacillus prodigiosus*, qui a été regardé comme un micrococcus par M. *Cohn* lui-

même et qui a été ensuite rangé parmi les bacilles par M. *Flügge*, un des champions les plus zélés de la doctrine monomorphiste. Un autre adepte de cette doctrine, M. *Fränkel* (dans son *Traité de Bactériologie*), considère également la bactérie en question comme un bacille, mais, en lui conservant le nom de *Micrococcus prodigiosus*, il prouve en même temps combien ces distinctions sont peu tranchées. Une foule d'autres *Coccobacillus* présentent les mêmes phénomènes de pléomorphisme.

Il existe donc, à côté des bactériens à forme plus ou moins constante, d'autres bactériens qui sont pléomorphes. C'est un fait ; admettre ce fait, ce n'est nullement accepter les théories de MM. *Naegeli*, *Zopf* ou bien d'autres. Il se peut bien que les sulfobactéries soient aussi absolument monomorphes que l'affirme M. *Winogradsky*, mais cela ne prouve nullement qu'il n'existe point de bactérie polymorphe.

Pour le cas spécial du *Spirobacillus Cienkowski*, je dois faire remarquer que cette bactérie n'est pas l'unique exemple de pléomorphisme : il en existe bien d'autres ; elle n'est qu'un cas démonstratif d'une bactérie parasitaire pléomorphe. Si j'ai bien compris M. *Winogradsky*, ses doutes sur l'exactitude de mes assertions à propos de ce *Spirobacillus* sont basés sur le fait que je n'ai pas suivi, sur le vivant, les transformations de cette bactérie dans toutes ses phases d'évolution, car il admet que le « seul chemin, présentant les garanties de sûreté absolue dans l'étude morphologique des organismes inférieurs, est l'observation directe des phénomènes de développement dans leur continuité » (p. 263). Je n'ai pas suivi ce chemin d'abord parce que sur le vivant, même en observant avec les meilleurs objectifs, les spires ne se distinguent pas assez nettement et le spirillum se présente sous forme d'un bacille cylindrique et creux ; ensuite parce que les spirobacilles, éloignés de leur milieu naturel, se présentaient dans des conditions anormales. J'ai donc dû fixer les phases et recourir aux substances colorantes ; c'est seulement ainsi que j'ai pu bien distinguer toutes les formes de spirobacillus. En répétant bien des fois mes observations et en les variant comme je l'ai décrit dans mon mémoire, j'ai obtenu des résultats tout à fait concordants et probants. D'après ce que je sais, beaucoup d'observateurs qui ont constaté les transformations des formes bacillaires en spirilles (comme dans le cas du

bacille du choléra asiatique, de celui de Finkler-Prior, etc.), ont également pu voir ces changements sur des préparations colorées avec une sûreté qui ne laisse rien à désirer. Il résulte donc que l'axiome de M. *Winogradsky* sur l'absolue nécessité d'observations consécutives sur le vivant n'est nullement une condition *sine quâ non* d'exactitude. Il ne faut pas oublier qu'il existe un grand nombre de parasites dont l'évolution ne peut presque pas être étudiée sur le vivant et dont le développement est néanmoins suffisamment connu. Il ne faut pas oublier non plus que dans l'embryologie des êtres plus compliqués que les bactéries et les coccidies, les questions les plus difficiles, comme par exemple celle de la formation de différentes couches ou organes aux dépens de telles ou telles cellules, ont pu être résolues d'une manière tout à fait satisfaisante par le moyen qui m'a servi, ce qui n'empêche nullement qu'à côté des faits bien établis il existe des observations erronées.

En insistant sur l'adoption d'une méthode qui, très bonne en elle-même, n'est pas applicable dans des questions qui au contraire peuvent être bien résolues à l'aide d'autres moyens d'investigation, on peut facilement tomber dans l'extrême du doctrinarisme. On tomberait dans un excès tout pareil si on objectait à M. *Winogradsky* que ses résultats sur les sulfobactéries ont été obtenus sans des cultures pures, qui seules pourraient donner des vérités « présentant des garanties de sûreté absolue » et si on exigeait de lui non seulement des cultures pures, mais encore des cultures pures sur des milieux solides. Et pourtant, pour justifier cette critique on pourrait, à l'exemple de M. *Winogradsky*, citer un bon nombre d'erreurs, provenant de ce que les observations étaient faites sans l'aide de cultures pures en général et sans l'usage des milieux solides en particulier. Mais cela ne m'empêche pas de croire à la vérité des résultats de M. *Winogradsky*.

M. *Winogradsky* avoue qu'avant d'entreprendre des recherches sur les sulfobactéries, il ne doutait pas de l'exactitude des données concernant leur pléomorphisme et que ce n'est qu'après des observations prolongées qu'il a changé son opinion.

J'ai assez de confiance dans l'exactitude de mes résultats et dans l'habileté de mon savant adversaire pour croire qu'il changerait aussi d'opinion, mais en sens inverse, s'il voulait bien soumettre mes conclusions à la même épreuve.

REVUES ET ANALYSES

F. HÜPPE et G. WOOD. Recherches sur les rapports entre le saprophytisme et le parasitisme. I. Sur les inoculations préventives contre le charbon. *Berliner klinische Wochenschrift*, 1889, n° 16.

MM. Hüppe et Wood ont trouvé à plusieurs reprises, dans la terre et dans l'eau, des bactéries qui, non seulement par leur forme mais aussi par leurs propriétés de végétation, présentaient une analogie tout à fait frappante avec la bactérie charbonneuse. Ces microbes saprophytes sont des bacilles endospores qui, morphologiquement, ne se distinguent des bactériidies que par leurs extrémités plus arrondies. Ils sont immobiles comme les bacilles charbonneux et donnent comme ceux-ci, sur la gélatine, un feutrage blanc de filaments contournés, en liquéfiant la gélatine dans la même proportion que les bactériidies. La croissance des bacilles saprophytiques de MM. Hüppe et Wood est en général plus abondante que chez les bactériidies virulentes ; c'est ce qui s'observe surtout en cultivant les deux espèces à la température ordinaire. On peut se convaincre alors que les saprophytes donnent des spores à des températures beaucoup plus basses que les bactériidies. Cette abondance dans la végétation différencie encore plus les bacilles saprophytiques des deux vaccins charbonneux, caractérisés précisément par leur faible croissance. Mais en revanche ces bacilles ne produisaient aucun effet pathogène sur les animaux, si ce n'est une petite affection locale qui s'observait dans quelques cas chez les cobayes.

MM. Hüppe et Wood ont remarqué que les souris, précédemment inoculées avec des quantités plus ou moins grandes de leur bacille saprophyte, résistaient mieux à l'injection charbonneuse et ne mouraient qu'après un temps beaucoup plus considérable qu'à l'ordinaire. Un certain nombre de souris étaient même devenues tout à fait réfractaires contre des injections de bactériidies plusieurs fois répétées. Il était donc prouvé par ces expériences que le bacille saprophyte pouvait vacciner contre le charbon même les animaux les plus sensibles,

comme les souris. Le même effet préventif, mais à un plus haut degré, a été observé chez les cobayes, dont beaucoup résistent également ensuite à des injections répétées du charbon virulent, et surtout chez les lapins, qui, à de rares exceptions, étaient tous vaccinés par le bacille saprophytique injecté sous la peau.

Dans les cas où les animaux inoculés succombaient au charbon, la mort ne survenait qu'au bout de plusieurs jours et les cultures de bactéries obtenues dans ces cas se montraient toujours très affaiblies.

MM. Hüppe et Wood supposent que leur découverte — dont la haute importance est tout à fait incontestable — pourrait être un jour appliquée à la vaccination des animaux domestiques, dans le cas où il serait prouvé que leur bacille saprophyte, en soi-même tout à fait inoffensif, donnerait une complète immunité contre le charbon après une seule dose préventive.

METCHNIKOFF.

Dr E. KLEIN. Sur une maladie épidémique des poules, due au *Bacillus gallinarum*. *The Field*, 1889, p. 534.

M. Klein a étudié une épidémie qui en un an, de mars 1888 à mars 1889, a tué environ 400 poules sur les 500 que contenait un poulailler. La maladie ressemble au choléra des poules et a été en effet confondue avec lui, mais un examen soigneux a montré qu'elle en différait beaucoup. Elle débute par une diarrhée d'une matière jaunâtre et fréquemment fluide. Les animaux sont tranquilles, mais ne sont pas somnolents comme dans le choléra. Ils meurent de 24 à 26 heures après l'apparition des premiers symptômes. A l'autopsie, on trouve le cœur rempli de coagulum, le foie un peu élargi, mou et friable, la rate fortement agrandie, molle et flasque, la séreuse intestinale et spécialement la muqueuse des appendices cœcaux hyperémiee.

Le sang du cœur et surtout le tissu de la rate contiennent des bacilles un peu plus longs et plus larges que ceux du choléra des poules. Leur largeur est d'environ 0,3 μ , leur longueur de 1 à 2 μ . Une petite goutte du sang du cœur, étendue à la surface de la gélatine, donne au bout de 2 à 3 jours de 50 à 200 colonies; c'est moins que dans le cas du choléra des poules.

L'inoculation sous la peau d'une goutte du sang d'une poule morte est fatale aux poules, mais inoffensive pour les pigeons et les lapins : c'est une nouvelle différence, capitale cette fois, avec le choléra des poules, si terrible pour les lapins. Sur les poules même, les deux maladies ne se ressemblent pas. La mort, avec le choléra, survient au

bout de 24 à 36 heures. Avec l'autre maladie, l'animal inoculé reste bien portant pendant 5 jours. La diarrhée apparaît ensuite et le tue le septième ou le huitième jour, avec les symptômes de la maladie naturelle. L'inoculation d'une culture artificielle du bacille donne les mêmes résultats que celle du sang. Dans les animaux morts, on retrouve le bacille dans le sang et les organes.

On le retrouve aussi dans les intestins et dans les déjections des animaux malades, ce qui explique facilement la contagion et le caractère de l'épidémie dans les poulaillers. M. Klein cherche en ce moment les moyens de protéger les poules par une vaccination et exprime l'espoir de réussir.

Dx.

DE BLASI et RUSSO-TRAVALLI. Compte rendu des vaccinations prophylactiques et expériences faites à l'Institut antirabique et de microscopie chimique de Palerme. *Palerme*, 1889.

La statistique des vaccinations antirabiques à Palerme a donné les mêmes résultats qu'ailleurs. Dans une première période, pendant laquelle on a appliqué des méthodes de vaccination non intensive, il y a eu 66 vaccinés avec deux morts. MM. de Blasi et Russo-Travalli commencent maintenant par la moelle de 14 jours et finissent par celle de 3. Ils font deux vaccinations par jour et font durer la cure de 17 à 19 jours. Dans les cas graves, ils augmentent le nombre des cycles et, pour les mordus qui réclament tardivement le traitement, ils font trois inoculations dans les premiers jours, et arrivent ainsi plus vite aux moelles les plus virulentes.

Les 226 personnes qu'ils ont ainsi traitées n'ont donné que 2 morts; mortalité 0,88 pour cent.

Poursuivant parallèlement les recherches inaugurées par M. Celli (V. ces *Annales*, t. II, p. 46), MM. de Blasi et Russo-Travalli ont constaté qu'aux températures entre 35° et 55°, la virulence des moelles ou des émulsions de moelles diminuait plus vite à la lumière qu'à l'obscurité. Ils ont aussi recommencé les expériences d'inoculation intranerveuse de MM. di Vestea et Zagari (V. ce numéro, p. 237) pour savoir s'il existait un rapport entre le point d'inoculation et la période d'incubation de la maladie. Ils ont trouvé :

a, que dans 6 inoculations sur le nerf médian, et dans 12 inoculations dans le sciatique, la période d'incubation a été en moyenne de 11 à 13 jours.

b, elle a été de 6 à 10 jours, dans 12 inoculations dans le nerf facial.

c, elle a été de 8 à 9 jours, dans 12 inoculations dans l'hypoglosse.

d, elle a été de 7 à 9 jours, dans 30 inoculations dans le pneumogastrique.

e, elle a été de 15 à 18 jours dans 4 inoculations dans le grand sympathique.

Ces durées sont des durées moyennes, mais il serait curieux de connaître les variations des expériences individuelles, par exemple pour les 30 inoculations dans le pneumogastrique.

Au sujet des formes cliniques de la rage chez les animaux inoculés dans le nerf médian et dans le sciatique, les auteurs ont trouvé les mêmes résultats que MM. di Vestea et Zagari. La période d'incubation a seulement été chez eux un peu plus longue. Mais les animaux présentaient comme premier symptôme la parésie et la paralysie du membre inoculé. Puis la paralysie gagnait l'autre membre correspondant et, de là, gagnait l'autre moitié du corps.

Recherchant ensuite si la voie de pénétration du virus inoculé dans un nerf était uniquement centripète, ou bien si elle était aussi centrifuge, ils ont conclu, d'un certain nombre d'inoculations dans le pneumogastrique et dans le sciatique, que le virus marchait simultanément dans ces deux directions.

Dx.

ZOEROS-PACHA. Notice sur les travaux de l'Institut antirabique de Constantinople. *Constantinople*, 1889.

On a longtemps cru, et quelques personnes croient encore à l'absence de la rage en Orient et en particulier à Constantinople, où les chiens ne manquent pas. Elle y est rare, mais elle n'y manque pas. La preuve, c'est que Zoeros-Pacha, dans le laboratoire antirabique qu'il a fondé à Constantinople, sous les auspices et par ordre de S. M. le Sultan, a déjà vacciné 41 personnes, dont 38 mordues par des chiens sûrement enragés : il n'a pas eu de mort. « Quatre de ces personnes, dit M. Zoeros-Pacha, ont été mordues par des chiens qui ont aussi mordu d'autres personnes; ces autres personnes, qui n'ont pas eu recours à notre Institut, sont mortes tandis que les personnes mordues par les mêmes chiens, mais que nous avons traitées, ont été sauvées. »

Dx.

INSTITUT PASTEUR

STATISTIQUE¹ DU TRAITEMENT PRÉVENTIF DE LA RAGE. — AVRIL 1889.

	A			B			C		
Morsures à la tête { simples.....	»	1	3	»	3	11	»	»	1
et à la figure { multiples....	»	2		»	8		»	1	
Cautérisations efficaces.....	»	»	»	4	»	»	»	»	»
— inefficaces.....	2	»	»	7	»	»	»	»	»
Pas de cautérisation.....	1	»	»	3	»	»	1	»	»
Morsures aux mains { simples.....	»	5	21	»	26	69	»	4	13
multiples....	»	16		»	43		»	9	
Cautérisations efficaces.....	1	»	»	4	»	»	»	»	»
— inefficaces.....	7	»	»	25	»	»	3	»	»
Pas de cautérisation.....	13	»	»	43	»	»	10	»	»
Morsures aux mem- { simples.....	»	2	5	»	17	35	»	8	12
bres et au tronc { multiples....	»	3		»	18		»	4	
Cautérisations efficaces.....	»	»	»	3	»	»	1	»	»
— inefficaces.....	5	»	»	13	»	»	4	»	»
Pas de cautérisation.....	»	»	»	19	»	»	7	»	»
Habits déchirés.....	4	»	»	31	»	»	1	»	»
Morsures à nu.....	1	»	»	4	»	»	1	»	»
Morsures multiples en divers points du corps.....	»	1	1	»	7	7	»	3	3
Cautérisations efficaces.....	»	»	»	»	»	»	»	»	»
— inefficaces.....	»	»	»	1	»	»	»	»	»
Pas de cautérisation.....	1	»	»	6	»	»	3	»	»
Habits déchirés.....	»	»	»	2	»	»	3	»	»
Morsures à nu.....	1	»	»	5	»	»	»	»	»
Totaux. { Français et Algériens..	25	30	..	100	122	..	23	29	
Etrangers ..	5		..	22		..	6		
	A			B			C		
TOTAL GÉNÉRAL..... 181									

1. La colonne A comprend les personnes mordues par des animaux dont la rage est reconnue expérimentalement; La colonne B celles mordues par des animaux reconnus enragés à l'examen vétérinaire; La colonne C les personnes mordues par des animaux suspects de rage.

Les animaux mordeurs ont été :

Chiens, 169 fois; chats, 10 fois; vaches, 2 fois.

Le Gérant : G. MASSON.

Sceaux. — Imprimerie Charaire et fils.